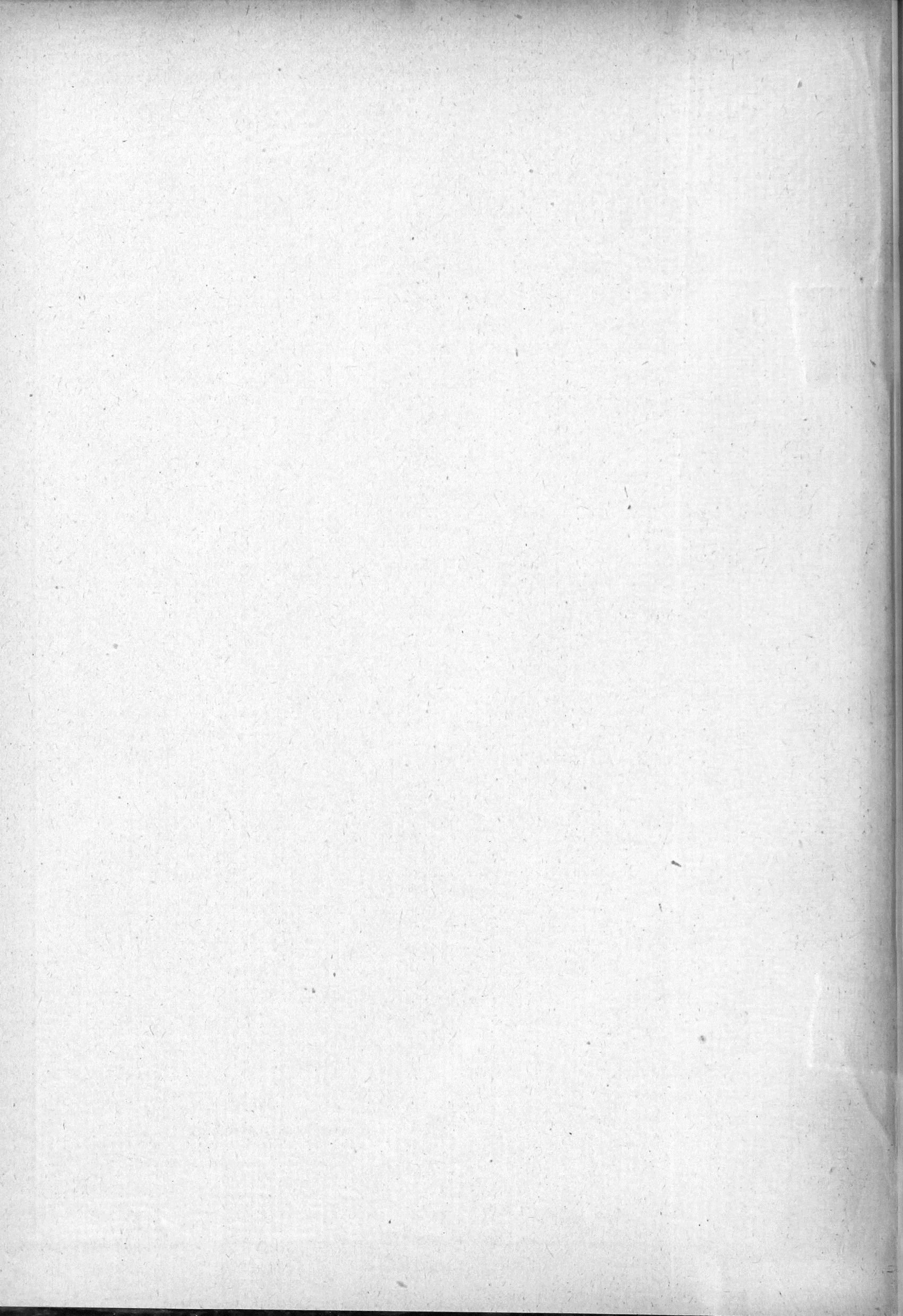


IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Volume XXXVII - Anno 1930

ROMA

N. 14 Via Sistina - N. 14

1930

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXVII (1930)

Allodi dott. Angelo, Clinica Medica della Regia Università di Torino. Pagg. 376, 461.

Ayala dott. Giuseppe, lib. doc., aiuto nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Roma. Pag. 450.

Barchi dott. Luigi, Istituto Pasteur di Parigi, servizio del prof. Salimbeni. Suzzara (Mantova). Pag. 533.

Berri dott. Pietro, libero docente, vice-primario negli Ospedali Civili di *S. Martino* in Genova. Pag. 442.

Bompiani dott. Gaetano, lib. doc., assistente nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma. Pag. 266.

Cantalamessa dott. Vittorio, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 223.

Capuani dott. Gian Franco di Bergamo. Pagina 329.

Carusi dott. Renzo, assistente vol. nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagg. 90, 289, 344.

Chinaglia dott. A., assistente nell'Istituto di Anatomia Patcligica (Divisione Medica) dell'Ospedale Civile di Venezia. Pag. 9.

Conti dott. Francesco, assistente nella II Clinica Medica Generale e Semeiotica della Regia Università di Napoli. Pag. 183.

Dalla Torre dott. Giacomo, assistente nell'Istituto di Anatomia Patologica (Divisione Medica) dell'Ospedale Civile di Venezia. Pagina 9.

Di Natale dott. Antonio, assistente nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 309.

Faberi dott. Mario, aiuto vol. nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pagina 399.

Fabris dott. Augusto, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 389.

Fornara dott. Pietro, libero docente, medico primario nell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara. Pag. 213.

Gelera prof. Mansueto, vice-primario degli Spedali Civili di Genova. Pag. 63.

Gosio dott. Renato, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagg. 128, 161, 233, 309.

Greppi dott. Enrico, aiuto nella Clinica Medica Generale della R. Università di Milano. Pagina 253.

Guccione dott. Filippo, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 32.

Jacarelli dott. Enrico, medico primario e direttore dell'Ospedale Civico di Macerata. Pagina 434.

Lazzaro dott. Giuseppe, assistente vol. nell'Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 119.

Marino dott. Salvatore, lib. doc., aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 541. 566.

Nazari dott. Alessio, lib. doc., medico primario e prosettore negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 1.

Ottonello dott. Pietro, assistente nell'Istituto di Radiologia Medica della R. Università di Roma. Pagg. 49, 482.

Palomba dott. Giuseppe, Clinica Medica Generale della R. Università di Torino. Pagine 376, 461.

Paradiso dott. Felice, aiuto nell'Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Catania. Pag. 494.

Pazzi dott. Marco, assistente vol. nell'Istituto di Patologia e Clinica Medica della R. Università di Sassari. Pag. 338.

Pozzi dott. Arnaldo, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 361.

Quarelli dott. Gustavo, lib. doc., medico primario e direttore inc. della Clinica delle Malattie professionali della R. Università di Torino. Pag. 413.

Ricci dott. Alfredo, medico aiuto nell'Ospedale di S. Giovanni in Roma. Pag. 561.

Rocchi dott. Filippo, aiuto, medico nella Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pag. 509.

Rosenthal dott. Eugenio, lib. doc. di Clinica Medica in Budapest. Pag. 592.

Rossoni dott. Riccardo, assistente vol. nell'Istituto di Patologia Speciale Medica della Regia Università di Roma. Pag. 19.

Rubinato dott. Giovanni, lib. doc., medico primario nell'Ospedale Civile (I Divisione Medica). Treviso. Pag. 500.

Sabatini prof. Giuseppe, direttore dell'Istituto di Patologia e Clinica Medica della R. Università di Sassari. Pag. 338.

Sannicandro dott. Giuseppe, assistente nella Clinica dermosifilopatica della R. Università di Bari. Pag. 298.

Scelba dott.a Maria, medico-aiuto nel Laboratorio di Anatomia Patologica degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 353.

Serra dott. Vittorio, assistente nell'Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università di Roma. Pag. 97.

Sorge dott. Giuseppe, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Catania. Pagina 197.

Speranza dott. Umberto, medico-aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 557.

Turano dott. Luigi, aiuto nell'Istituto di Radiologia Medica della R. Università di Roma. Pag. 469.

Vercelli dott. Giuseppe, assistente nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Milano. Pag. 427.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1930 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXVII (1930)

MEMORIE ORIGINALI.

Adrenalina; vedi Anemia splenica.
Alimentazione; vedi Iperglicemia alimentare.
Alopecia (Eziologia e patogenesi dell' —). — Dott. G. Sannicandro. Pag. 298.
Amebiasi; vedi Epatiti.
Anemia splenica emolitica perniciosiforme (Azione dell'epatoterapia, del clima d'alta montagna e dell'adrenalina in un individuo privato della milza per —). Dott. E. Greppi. Pag. 253.
Anemie sperimentali e cliniche (Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti nel sangue delle —). — Prof. S. Marino. Pagina 541, 566.
Anemie; vedi anche Leucemie.
Articolazioni; vedi Noduli fibrosi.
Arti inferiori (Riflessi d'automatismo agli — e loro irradiazione). — Dott. G. Vercelli. Pag. 427.
Atoxil; vedi Lipasi.
Atrofia del fegato; vedi Fegato.
Avvelenamento da solfuro di carbonio; vedi Spasmo di torsione.
Blenorragia; vedi Setticemia gonococcica.
Bronchiti; vedi Febbri.
Calvizie; vedi Alopecia.
Cancro scirroso dello stomaco (Sulla diagnosi radiologica del —). — Dott. L. Turano. Pag. 469.
Cervelletto; vedi Tumore.
Chemioterapia; vedi Rabbia.
Chinino (Edema polmonare acuto da —) in soggetto intollerante. — Dott. A. Fabris. Pag. 389.
Chinino; vedi anche Lipasi.
Clima d'alta montagna (Azione del —) in individuo privato della milza; vedi Anemia splenica.
Colloido-labilità plasmatica; vedi Tubercolosi.
Cuore; vedi Endocardite.
Denti; vedi Pulpitis.
Digestione; vedi Grassi.
Diverticoli; vedi Duodeno, Stomaco.
Duodeno (Sei casi di ombre diverticolari del —). — Dott. P. Ottonello. Pag. 49.
Edema polmonare acuto da chinino in soggetto intollerante. — Dott. A. Fabris. Pag. 389.
Emoistioblastosi (Un caso di —) con particolari caratteri clinici ed ematologici. — Dott. R. Gosio. Pag. 161, 233.
Emorragia meningea (Sopra un caso di —). — Prof. P. Berri. Pag. 442.
Endocardite lenta: vedi Pulpitis.
Epatiti amebiche (Sulle —). Dott. G. Sorge. Pag. 197.
Epatoterapia; vedi Anemia splenica.
Eredolue; vedi Meningite purulenta.
Favismo (Sull'anatomia patologica del —). — Prof. F. Guccione. Pag. 32.
Febbre esantematica mediterranea (Contributo alla —). — Prof. G. Rubinato. Pag. 500.
Febbre ricorrente pielitica e febbre ricorrente bronchitica. — Prof. A. Nazari. Pag. 1.
Feci; vedi Grassi.
Fegato (Atrofia del —) e alterazioni renali. — Dott. G. Bompiani. Pag. 266.
Fegato; vedi anche Epatiti, Epatoterapia, Iperglicemia.
Glicemia (Zolfo e —). — Dott. A. Ricci. Pag. 561.
Glicemia; vedi anche Iperglicemia, Metalli oligodinamici.
Gonococchi; vedi Setticemia gonococcica.
Grassi (La digestione e l'assorbimento dei —) studiati col dosaggio dei grassi fecali a scopo diagnostico. — Dottori A. Allodi e G. Palomba. Pag. 461.
Influenza; vedi Polineurite.
Innervazione epatica; vedi Iperglicemia alimentare.
Iperglicemia alimentare (Contributo al meccanismo dell' —). Influenza dell'innervazione epatica. — Dott. F. Conti. Pag. 183.
Istamina; vedi Pancreas.
Leishmaniosi interna infantile (Sulla diagnosi di —) mediante culture dal sangue periferico e dal midollo osseo. — Dott. F. Paradiso. Pag. 494.
Leucemia emocitoblastica acuta (Su un caso di —). — Dott. G. Lazzaro. Pag. 119.
Leucemie (Influenza della radioterapia sull'esito della leucocitosi adrenalitica nelle —). — Dott. R. Gosio. Pag. 128.
Leucocitosi; vedi Leucemie.
Lipasi atoxil e chinino-resistenti (Valore clinico della ricerca delle —) e studio delle stesse sotto determinate condizioni. — Dottori A. Allodi e G. Palomba. Pag. 376.
Lipoidi; vedi Anemie.
Malaria (La reazione di Henry nella —). — Dott. A. Pozzi. Pag. 361.

Meningite purulenta a pseudo-meningococchi in bambina eredoluetica (Sopra un caso di —). — Prof. P. Fornara. Pagina 213.
Meningi; vedi anche Emorragia meningea.
Metalli oligodinamici (Modificazioni del tasso glicemico indotte negli individui iperglicemici e glicosurici da minime dosi di sali dei —). — Prof. G. Sabatini e dott. M. Pazzi. Pag. 338.
Midollo osseo; vedi Leishmaniosi, Tubercolosi polmonare.
Milza; vedi Anemia splenica.
Morbo di Still (Osservazione clinica e considerazioni sopra un nuovo caso di —). — Dott. M. Faberi. Pag. 399.
Nefropatie (Contributo alla fisiopatologia clinica delle —). — Prof. M. Gelera. Pag. 63.
Neurite; vedi Poli —.
Noduli fibrosi periarticolari; vedi Pulpitis.
Pancreas (Le secrezioni del —) allo stato normale. — Dott. R. Carusi. Pag. 90.
Pancreas (Le secrezioni del —) dopo l'iniezione d'istamina. — Dott. R. Carusi. Pag. 289.
Pancreas (Le secrezioni del —) dopo l'iniezione di peptone). — Dott. R. Carusi. Pag. 344.
Parotite epidemica (Le alterazioni chimiche della saliva parotidea nella —). — Dott. F. Rocchi. Pag. 509.
Pelle; vedi Alopecia.
Peptone; vedi Pancreas.
Pieliti; vedi Febbre.
Polineurite acuta influenzale (Studio clinico anatomo-patologico). — Dottori A. Dalla Torre e A. Chinaglia. Pag. 9.
Polineurite; vedi anche Sindrome di Landry.
Polmoni; vedi Tubercolosi, Tumori.
Pulpitis da « Streptococcus viridans ». Endocardite lenta. Noduli fibrosi periarticolari. — Dott. M. Scelba. Pag. 353.
Rabbia (La chemioterapia della —). — Dott. L. Barchi. Pag. 533.
Radiologia; vedi Stomaco.
Radioterapia; vedi Leucemie.
Reazione di Henry; vedi Malaria.
Reni; vedi Fegato, Nefropatie.
Riflessi d'automatismo; vedi Arti inferiori.
Saliva; vedi Parotite epidemica.
Sangue; vedi Anemie, Colloido-labilità plasmatica, Emoistioblastosi, Leishmaniosi, Leucocemie, Siero.
Sarcomi; vedi Tumori.
Secrezioni pancreatiche; vedi Pancreas.
Setticemia gonococcica (Un caso di —). — Dott. R. Rossoni. Pag. 19.
Siero; vedi Reazione.
Sifilide; vedi Sindrome di Landry, Eredolue.
Sindrome di Landry a forma polinevritica in soggetto sifilitico. — Dott. V. Cantalamessa. Pag. 223.
Spasmo di torsione ed avvelenamento professionale da solfuro di carbonio. — Prof. G. Quarelli. Pag. 413.
Stomaco (I diverticoli dello —). — Dott. P. Ottonello. Pag. 482.
Stomaco (Sulla diagnosi radiologica del cancro scirroso dello —). — Dott. L. Turano. Pag. 469.
« Streptococcus viridans »; vedi Pulpitis.
Tubercolosi (La colloido-labilità plasmatica nella —). — Dott. G. F. Capuani. Pagina 329.
Tubercolosi polmonare (Sulla funzionalità del midollo osseo nella —). — Dottori R. Gosio e A. Di Natale. Pag. 309.
Tumore dell'emisfero cerebellare sinistro (Sopra un caso di —). — Dott. E. Jacarelli. Pag. 434.
Tumori polmonari (Contributo allo studio dei —) con speciale riguardo ai sarcomi primitivi. — Dott. V. Serra. Pagina 97.
Urea (Su di un semplice metodo di calcolo per determinare il quantitativo di —) che dovrebbe venire escreta per una cifra data dell'azoto residuo nel sangue. — Dott. U. Speranza. Pag. 558.
Zolfo; vedi Glicemia.

RIVISTE SINTETICHE.

Calcolosi biliare (Nuovi punti di vista nella diagnosi e terapia della —). — Dott. E. Rosenthal. Pag. 592.
Sclerosi a placche (Sulla etiologia e la cura della —). — Prof. G. Ayala. Pag. 450.

Anno XXXVII Roma, 1° Gennaio 1930 Num. 1

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI — I. - A. NAZARI: *Febbre ricorrente pielitica e febbre ricorrente bronchitica.* — II. - G. DALLA TORRE e A. CHINAGLIA: *Polineurite acuta influenzale. Studio clinico anatomo-patologico.* — III. - R. ROSSONI: *Un caso di setticemia gonococcica.* — IV. - F. GUCCIONE: *Sull'anatomia patologica del favismo.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Febbre ricorrente pielitica e febbre ricorrente bronchitica.

Prof. dott. ALESSIO NAZARI

Medico Primario e Prosettore degli Ospedali di Roma

Docente di Anatomia Patologica nella R. Università.

H. Lenhartz in una sua pubblicazione nella *Münchener Medizinische Wochenschrift* del 1907 richiama l'attenzione sull'andamento clinico e specialmente sulle particolarità del decorso febbrile delle pieliti, lamentando che fino allora nei trattati e nei manuali non ne fosse descritto, come sarebbe stato desiderabile, il quadro morboso. Attribuisce ai Pediatri, e specialmente all'Escherich, al Pfaundler e all'Heubner il merito di aver posto in chiaro non solo il significato del Bacterium coli per lo sviluppo della pielite, ma anche la comparsa di accessi febbrili acuti, accompagnati da febbre della durata di più giorni o di più settimane, che talora si ripetono 6-8 volte in un anno (Heubner), e sono erroneamente attribuiti a disturbi digestivi. Le ricerche di Lenhartz, che si riferiscono essenzialmente agli adulti, dimostrano che anche in questi si può osservare un decorso analogo della malattia, e che l'andamento della temperatura è nel maggior nu-

mero dei casi così caratteristico da essere importante non solo dal punto di vista scientifico generale, ma anche riguardo alla pratica, nella quale il decorso febbrile ha importanza diagnostica. Confermano la maggior frequenza dell'infezione ascendente delle pelvi renali nel sesso femminile; su 80 casi da lui osservati 74 erano donne e 6 uomini; e provano la grande importanza etiologica del Bact. coli, che sarebbe stato dimostrato come causa delle pielite 66 volte su 80. Nella produzione dell'infezione hanno importanza nel sesso femminile la gravidanza, il parto e anche le mestruazioni, e Lenhartz crede di poter interpretare l'influenza di questi stati particolari dell'organismo femminile dicendo in modo generale che le alterazioni della mucosa e degli altri tessuti del tratto urogenitale favoriscono la sensibilità verso l'infezione, perchè il sovrariempimento di sangue, il movimento dei tessuti e particolari circostanze, che influenzano il movimento del sangue e della linfa, offrono condizioni favorevoli allo sviluppo dei batteri e specialmente a quelli del gruppo del Bacterium coli. L'influenza delle mestruazioni si lascia particolarmente riconoscere nelle forme cicliche della malattia, nelle quali o il principio di un nuovo attacco coincide coll'inizio della mestruazione, o assieme alla caduta critica della temperatura si ha la comparsa della mestruazione. I fatti insegnano che il rene destro è colpito molto più spesso del sinistro. Opitz su 69 casi trovò colpito 50 volte il rene destro e 13 il sinistro. Negli 80 casi di Lenhartz il rene destro era colpito 36 volte, il sinistro 17, entrambi i reni 24, in 3 non si aveva notizia. Secondo Lenhartz riguardo alla temperatura la pielite acuta o cronica decorre in tre quarti dei casi con fenomeni febbrili, l'inizio e il decorso dei quali ha spesso un andamento così caratteristico, che già dall'esame di un tracciato abbastanza lungo si è condotti al sospetto di una pielite. In una serie di casi la grave malattia è accompagnata da febbre elevata, che dura da 8 a 14 giorni; ancora più spesso appaiono attacchi febbrili a distanze regolari o irregolari — febbre ciclica —: solo in un quarto dei casi le elevazioni di temperatura sono appena accennate, o si ha un carattere subfebbrile. Colla febbre si presentano fenomeni generali e dolori più o meno accentuati nelle regioni renali colpite. Ha naturalmente importanza decisiva l'esame microscopico e batteriologico delle urine. Si ha ematuria e piuria.

L'odore delle urine è alterato solo nei casi antichi e gravi con disturbi vescicali cronici. La reazione è quasi sempre acida. L'albumina è quasi sempre presente, ora come un semplice intorbidamento, più spesso nella quantità di circa 0.30 ‰ fino a quella di 2-4 e anche 10 ‰. Microscopicamente si ha: abbondante pus, spesso globuli rossi, filamenti mucosi, fibrinosi e abbondanti epiteli, non di rado della specie caudata.

Tornando alla temperatura: 59 degli ammalati di Lenhartz (cioè il 73.75 %) ebbero febbre alta, e 28 ebbero durante la loro permanenza in clinica un solo attacco febbrile forte, spesso accompagnato da brivido. Tali attacchi febbrili hanno una durata varia fra 3 a 18 giorni, più spesso sono finiti dopo 6 o 7 giorni. La curva termica può essere assolutamente identica a quella di una polmonite. Ora è continua con sfebbramento critico dopo 6-10 giorni; ora, e più spesso, è elevata, leggermente remittente con caduta della temperatura per lisi. Talora si può pensare a un tifo in casi nei

quali si contano soltanto 4 o 5000 leucociti, il che non è affatto la regola, potendosi avere anche intense leucocitosi (fino a 26.600). In altri casi non si raggiunge l'apiressia completa, ma si hanno temperature subfebbrili, che si trascinano per settimane. In altri casi ancora dopo pause afebbrili di alcuni giorni si hanno più elevazioni febbrili della durata di due o tre giorni. Questi ultimi casi costituiscono il passaggio al gruppo più interessante, che lascia riconoscere un decorso ciclico più o meno regolare. Lenhartz, che ha osservato questo decorso in una lunga serie di curve termiche, si limita a riferirne cinque casi, nei quali sono riconoscibili i fatti più importanti, e rileva come si veda a prima vista che ad essi non conviene il giudizio stereotipo, che si trova in tutti i trattati, di un « decorso completamente irregolare ». Abbiamo invece a che fare con una specie di febbre così impressionante come troviamo solo in pochi gruppi di malattie, l'Autore crede che l'osservazione di questa specie di febbre possa avere importanza diagnostica. In generale i « *relapse* » ripetono il quadro come si presenta negli attacchi unici, e in due delle curve termiche l'Autore ritiene che si possa parlare di una « Rückfallfieber ». Queste forme cicliche, dovute a infiammazione acuta batterica recidivante possono essere importantissime per la diagnosi, e si possono avere anche nelle affezioni unilaterali. L'A. rileva poi l'importanza delle relazioni fra « *relapse* » e mestruazioni, e dei 14 casi che lasciavano riconoscere un rapporto, ne riferisce cinque in ciascuno dei quali si ebbero due o tre attacchi febbrili, all'inizio, nel mezzo o alla fine dei quali si presentarono le mestruazioni, e ritiene di non fare violenza ai fatti ammettendo che gli attacchi siano determinati dal disturbo circolatorio, che si produce nel periodo mestruale. In questo periodo congestivo si avrebbe un'esaltazione della virulenza dei germi, attenuata nell'attacco precedente, per la quale le tossine sviluppate in quantità maggiore determinerebbero i gravi fenomeni generali e la contemporanea riacutizzazione dell'infiammazione locale.

Mentre i casi acuti descritti passano per lo più rapidamente in uno stato di latenza, nel quale presentano soltanto ad un accurato esame batteriologico ancora i segni della batteriuria, i pochi casi che passano in uno stato cronico sono caratterizzati dal seguirsi di attacchi per molti mesi. Di questi ultimi casi Lenhartz ne ha osservati soltanto 7, dei quali 2 decorsero senza febbre, mentre 5 presentarono numerosi i « *Fieberrelapse* » ciclici caratteristici, che in una donna di 39 anni furono rappresentati da 22 attacchi febbrili della durata di 4 giorni, separati da pause completamente afebbrili della durata di 6-12-20 e infine di 34 giorni. In questo caso dal 1901 al 1907 fu sempre trovato nelle urine il Bact. coli in cultura pura.

Riguardo alla prognosi, degli 80 ammalati di Lenhartz 5 sono morti e di questi uno per carcinoma; degli altri 75; 54 guarirono, 14 migliorarono, e 7 continuarono ad avere disturbi. In senso batteriologico ne guarirono solo 16, ne migliorarono 20, e 39 rimasero inguariti.

Per la terapia Lenhartz consiglia il lavaggio meccanico con acque minerali o con infuso caldo di tiglio nella quantità di mezzo litro tre o quattro volte al giorno, e afferma che coi medicamenti fino allora noti si riusciva ad uccidere i germi nel corpo.

Sono trascorsi ventidue anni dalla pubblicazione di Lenhartz, e ancora oggi anche i più moderni ed estesi trattati di Medicina e di Chirurgia non espongono che sommariamente il decorso clinico delle pieliti, e non fanno parola del singolare comportamento della febbre che in alcuni casi ha veramente l'importanza diagnostica attribuitagli da Lenhartz. Ne ho trovata menzione soltanto in G. Schickele, che, nelle *Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk.*, Bd. XV, s. 542, 1917, trattando dei rapporti fra mestruazione e malattie generali e organiche, rimanda al lavoro di Lenhartz riguardo all'importanza della mestruazione per la pielite, aggiungendo solo la dimostrazione cistoscopica dell'iperemia premestruale, che si diffonde dal trigono alle altre parti della vescica e allo sbocco degli ureteri con turgore delle papille, confermando l'importanza attribuita ad essa già da Lenhartz nella produzione delle recidive; e in Matthes che, nel suo *Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten*, Berlin, 1928, nel capitolo delle malattie settiche, parlando della pielite da Bacterium coli, riferisce le osservazioni di Lenhartz sul decorso febbrile e sui rapporti con la mestruazione, riportando una curva termica dello stesso autore assai dimostrativa di questi rapporti, e rilevando come tali curve della pielite possono ricordare le curve febbrili di una Ricorrente o anche una Malaria.

È per questo che ho riferito quasi integralmente il fondamentale lavoro di Lenhartz prima di ricordare la mia osservazione personale di un caso veramente tipico della forma ciclica ricorrente di febbre pielitica da lui magistralmente descritta.

A. M., di anni 19. Il padre morì a 36 anni di tifo, dopo 33 giorni di matrimonio. La madre, di sana e robusta costituzione fisica, passò a seconde nozze, ed ebbe altri due figli, un maschio e una femmina. Il maschio, in seguito a tonsillite, soffre fino dalla fanciullezza di albuminuria ortostatica. L'inferma, nata a termine ebbe allattamento materno. All'età di 2 anni ammalò di otite media purulenta, che passò allo stato cronico, e di cui guarì all'età di 6 anni in seguito all'esportazione chirurgica di vegetazioni adenoidi. All'età di 9 anni una mattina si svegliò cogli occhi gonfi, e l'esame delle urine rivelò albuminuria (0,20 ‰), lieve piuria, presenza di rarissimi cilindri ialini e di rare emazie. L'albuminuria, che diminuiva fino a scomparire del tutto col riposo a letto, si ripresentava specialmente nelle ore della sera, se la ragazza era stata a lungo in piedi, e da allora fino a oggi non è più cessata, mantenendo, salvo lievi variazioni nella quantità dell'albumina e della piuria, gli stessi caratteri.

Mestruata per la prima volta a 12 anni, le mestruazioni seguirono sempre regolarissime per quantità, qualità e periodo (ogni 27 giorni).

A 14 anni soffrì di bronchite acuta febbrile influenzale durata otto giorni.

A 15 anni contrasse una lieve infezione Eberthiana, con sierodiagnosi positiva, che durò poco più di due settenari.

A 18 anni, e precisamente il 19 novembre 1922, ebbe due minzioni seguite da intenso spasmo doloroso vescicale.

Non diede importanza al fatto, e il giorno dipoi, il 20 novembre, di ritorno da una gita in campagna, ammalò con cefalea, febbre a 38°,8, dolori addominali diffusi dapprima, quindi prevalenti al fianco destro, vomito mucoso e biliare, urine fetide e profondo malessere generale. Questo primo attacco febbrile, che durò 6 giorni, e cessò con sudorazione abbondante, segna il principio di una lunga serie di attacchi, che si ripeterono per un intero anno in numero di 19, con durata e con intervalli variabili come risulta dalla seguente tabella e dall'annesso tracciato termografico, molto spesso in coin-

cidenza colle mestruazioni (due giorni prima o due giorni dopo o durante queste) sempre cogli stessi caratteri del primo attacco:

Num. degli attacchi	Durata degli attacchi febbrili	Durata degli intervalli di apiressia fra gli attacchi
1°	6 giorni dal 20 al 25 nov. 1922 .	2 giorni dal 26 al 28 novembre 1922.
2°	3 » dal 28 al 30 nov. 1922 .	12 giorni dal 1° al 13 dicembre 1922 (con lievi elevazioni di T per 3 giorni).
3°	5 » dal 13 al 17 dic. 1922 .	18 giorni dal 18 dic. al 5 genn. 1923.
4°	4 » dal 5 all'8 genn. 1923 .	28 » dal 9 genn. al 6 febbr. 1923.
5°	4 » dal 6 al 9 febbr. 1923 .	4 » dal 10 al 14 febbr. 1923.
6°	3 » dal 14 al 16 febbr. 1923	5 » dal 17 al 22 febbr. 1923.
7°	3 » dal 22 al 24 febbr. 1923	23 » dal 25 febbr. al 20 marzo 1923.
8°	2 » dal 20 al 21 marzo 1923	25 » dal 22 marzo al 16 apr. 1923.
9°	5 » dal 16 al 20 aprile 1923	31 » dal 21 apr. al 22 maggio 1923.
10°	3 » dal 22 al 24 maggio 1923	28 » dal 25 mag. al 22 giug. 1923.
11°	3 » dal 22 al 24 giugno 1923	31 » dal 25 giug. al 26 luglio 1923.
12°	2 » dal 26 al 27 luglio 1923	15 » dal 28 luglio al 12 ag. 1923.
13°	2 » dal 12 al 13 agosto 1923	7 » dal 14 al 21 agosto 1923.
14°	2 » dal 21 al 22 agosto 1923	6 » dal 23 al 29 agosto 1923.
15°	2 » dal 29 al 30 agosto 1923	33 » dal 31 agosto al 3 ottobre 1923.
16°	10 » dal 3 al 13 ottobre 1923	23 » dal 14 ottobre al 6 nov. 1923.
17°	3 » dal 6 all'8 nov. 1923 .	66 » dal 9 nov. al 4 gennaio 1924.
18°	3 » dal 14 al 16 genn. 1924	24 » dal 17 genn. al 10 febbr. 1924.
19°	3 » dal 10 al 12 febbr. 1924	

La ragazza si rimetteva assai rapidamente dopo gli attacchi febbrili; negli intervalli di apiressia aveva completo benessere, e ha sempre conservato, salvo lievi variazioni, il suo peso di kg. 58.

La radiografia dei reni diede risultato normale. L'esame cistoscopico e il sondaggio degli ureteri non rivelò altro che le alterazioni delle urine già descritte.

Il medico che la curava, tratto in inganno da un unico preparato eseguito dal sedimento urinario, nel quale sembra fossero stati trovati bacilli acido resistenti, nonostante il risultato negativo della prova biologica, eseguita coll'inoculazione nelle cavie del sedimento urinario, fece diagnosi di tubercolosi renale, e, d'accordo con un chirurgo chiamato a consulto, propose un pronto intervento chirurgico, al quale la ragazza e la famiglia si opposero.

Chiamato a visitare l'inferma io la vidi per la prima volta il 9 ottobre 1923 durante il 16° attacco febbrile. Dall'anamnesi, dalla sintomatologia clinica e dal reperto urinario potei facilmente stabilire la diagnosi di pielite ricorrente destra. L'esame batteriologico delle urine, raccolte asetticamente col catetere dalla vescica diede il bacterium coli in

cultura pura. Preparato un autovaccino ne praticai all'inferma 12 iniezioni sottocutanee dal 3 al 21 novembre 1923. Durante questo periodo di tempo si ebbe dal 6 all'8 novembre il XVII attacco febbrile, che, per la prima volta, fu seguito da un lungo periodo di apiressia di 66 giorni. In seguito l'inferma ebbe altri due leggeri attacchi febbrili, uno, il XVIII dal 14 al 16 gennaio 1924, l'altro il XIX dal 10 al 12 febbraio dello stesso anno. (Vedi grafica 1 nella Tavola annessa). Dopo questo gli attacchi cessarono completamente per il lungo periodo di due anni e otto mesi, cioè fino all'ottobre 1926, quando, durante un periodo mestruale, la ragazza ebbe un altro forte attacco pielitico febbrile che durò tre giorni. Dal 10 gennaio 1927 fu iniziata una seconda serie di 10 iniezioni di autovaccino, e l'inferma non ha più avuto attacchi fino ad oggi.

La ragazza pur continuando ad emettere urine coi soliti caratteri, cioè con lieve albuminuria, lieve piuria e intensa batteriuria di bacterium coli in cultura pura, ha un completo benessere. A 24 anni ha preso marito, e ha regolarmente condotto a termine una prima gravidanza.

Assieme a questo caso di febbre pielitica ricorrente, credo utile ricordare un altro caso di febbre ricorrente da flogosi delle vie bronchiali: febbre ricorrente bronchitica.

P. C., di anni 40, da Messina, celibe, scalpellino, entrò nel mio riparto dell'Ospedale di S. Spirito il 17 novembre 1913. Il padre dell'infermo morì di emorragia cerebrale, la madre di cancro dell'utero: una sorella morì di cardiopatia e un fratello di malattia non precisabile. Una sola sorella è vivente e sana. L'infermo a 16 anni soffrì di blenorragia, a 28 anni di catarro intestinale, per cui rimase in cura durante circa un anno in un ospedale di Messina, e, dimesso, continuò a soffrirne ancora per circa 16 mesi. Dall'età di 32 anni, cioè durante 8 anni ha sempre lavorato in una macina di pomice. Fino ai 38 anni è stato forte bevitore di liquori, e ha masticato tabacco, che poi prese a fiutare. A 39 anni, nel marzo 1913, ammalò con tosse forte, stizzosa, insistente, con scarsa espettorazione biancastra, lievi elevazioni febbrili serotine, sudori notturni, tachicardia da sforzo, notevole dimagramento e debolezza generale. A questi fenomeni verso la metà di maggio si aggiunse un dolore puntorio all'emitorace sinistro, e l'infermo fu ricoverato nell'Ospedale del Policlinico (VIII Padiglione, prof. A. Carducci) il 31 maggio 1913. A quest'epoca l'esame obbiettivo rivelava: condizioni generali di nutrizione alquanto scadenti, pallore della cute e lieve cianosi delle labbra, dita a bacchetta di tamburo. Cuore sano; punta al V spazio all'interno della linea mammillare; aia cardiaca scoperta, non debordante a destra; toni cardiaci normali. Polso eguale, ritmico con 70 pulsazioni al minuto. Segni di catarro bronchiale diffuso; respiro aspro con scarsi rantoli umidi e medie e piccole bolle specialmente alle basi polmonari. Fegato palpabile nelle profonde inspirazioni. Milza palpabile a due dita trasverse sotto l'arcata costale. Nulla di anormale a carico degli altri organi. Risultato dell'analisi chimico-microscopica delle urine normale. Esame batterioscopico dell'espettorato negativo per il bacillo di Koch. Cutireazione alla tubercolina negativa. L'infermo rimase degente nell'Ospedale del Policlinico fino al 16 novembre 1913, e in questo periodo di cinque mesi e mezzo le sue condizioni rimasero pressochè immutate, salvo un leggero peggioramento nella nutrizione generale nonostante il riposo e le cure opportune. La temperatura, abitualmente subfebbrile, di tipo quotidiano, non superava i 37°,3-37°,8 e presentava a intervalli variabili di 3-5-10 giorni esacerbazioni che duravano da 2 a 5 giorni con elevazioni a 38°-38°,5 raramente a 38°,8, esacerbazioni che erano divenute più frequenti e di maggior durata negli ultimi due mesi di degenza.. L'infermo debole e febbricitante uscì volontariamente dal Policlinico, e il giorno seguente alla sua uscita, cioè il 17 novembre 1913 entrò nel mio riparto dell'Ospedale di S. Spirito, e vi rimase fino alla morte, che avvenne il 13 giugno 1914. Nei primi cinque mesi e mezzo di questa lunga degenza, cioè dal 17 novembre 1913 al 1° maggio 1914, l'andamento clinico della malattia è stato caratterizzato da una serie di attacchi bronchitici febbrili ricorrenti, che, in numero di 8, si sono succeduto colle seguenti durate e alle seguenti distanze di tempo uno dall'altro:

Num. degli attacchi	Durata degli attacchi	Durata degli intervalli di apiressia completa o quasi
I	3 giorni	13 giorni
II	7 »	13 »
III	4 »	13 »
IV	7 »	13 »
V	9 »	13 »
VI	10 »	9 »
VII	7 »	9 »
VIII	8 »	11 »

Gli attacchi avevano inizio brusco, la temperatura saliva a 38° e raggiungeva gradatamente in 2 o 3 giorni i 39°, 39°,5. Si manteneva con tipo continuo più o meno remittente per tutta la durata dell'attacco, alla fine del quale cadeva per lisi, derivandone alla curva termica un aspetto di onde brevi e alte. (Vedi grafica 2 nella Tavola annessa). L'infermo, che negli intervalli fra un attacco e l'altro aveva un benessere relativo alle sue condizioni di progressivo deperimento organico, e presentava soltanto i segni di una bronchite cronica con espettorato prevalentemente mucoso, che non superava i 50 cmc. nelle 24 ore, avvertiva all'inizio degli attacchi un malessere generale con senso di freddo, che accompagnava l'elevarsi della temperatura, e presentava durante gli attacchi i segni obbiettivi di una riacutizzazione del processo bronchitico: dolori al torace, specialmente a destra, dispnea intensa, tosse stizzosa così di giorno che di notte, generalmente con due crisi più acute, una alla mezzanotte e una alle prime ore del mattino. L'espettorato da mucoso si trasformava in mucopurulento, e raggiungeva rapidamente quantità variabili fra 200 e 320 cmc., nelle 24 ore. Questi sintomi di riacutizzazione bronchitica si attenuavano, e scomparivano gradatamente assieme all'attenuarsi e allo scomparire della febbre. L'esame dell'espettorato, più volte ripetuto, non ha rivelato nulla di diverso da un ordinario espettorato bronchitico. L'esame batterioscopico e culturale di esso eseguito da me e dal collega prof. D. De Blasi ha dato costantemente risultato negativo riguardo al bacillo di Koch, e non ha rivelato nelle culture alcunchè di diverso dalla flora batterica di una comune bronchite, così durante gli attacchi che fuori di questi. L'esame radioscopico e radiografico del torace dimostrò una notevole opacità delle basi di ambedue i polmoni, nulla di anormale nel resto dell'ambito polmonare. L'esame del sangue dimostrò una discreta leucocitosi e una notevole eosinofilia. La reazione di Wassermann diede risultato negativo. Dopo l'ultimo attacco bronchitico febbrile dal 1° al 15 maggio si sono avute soltanto leggere elevazioni febbrili irregolari oscillanti fra 37°,1 e 38°, e dal 15 maggio fino alla morte cioè fino al 13 giugno si è avuta apiressia completa. Ai fenomeni descritti dal 1° aprile si era aggiunta una diarrea ostinata, ribelle ad ogni cura, e al 25 aprile comparve per la prima volta albuminuria con reperto di numerosi cilindri ialini e granulosi nel sedimento urinario. Questa albuminuria andò gradatamente crescendo e raggiunse il 2 maggio l'1,50 ‰, il 10 maggio il 10 ‰, il 16 maggio il 24 ‰, discendendo poi irregolarmente il 20 al 20 ‰, il 24 al 18 ‰, il 28 all'11 ‰, il 30 al 2 ‰, il 3 giugno al 0,50 ‰. Quest'ultima quantità si è mantenuta costante fino al giorno precedente alla morte, cioè fino al 12 giugno, quando risalì al 3 ‰. La cilindruria dal primo suo apparire era andata gradatamente diminuendo fino a scomparire del tutto. La morte avvenne per marasma il 13 giugno 1914. La diagnosi clinica fu di sclerosi polmonare bilaterale pneumoconiotica con bronchite ricorrente febbrile e amiloidosi diffusa. L'autopsia da me eseguita ha dato il seguente reperto: Marasma con scomparsa quasi totale del tessuto adiposo. Cisticercosi subaracnoidale degli emisferi cerebrali (5 cisticerchi) e dei nuclei della base di destra (2 cisticerchi). Cuore marantico (peso gr. 180).

Aderenze pleuriche fibrose bilaterali. Gravissima sclerosi pneumoconiotica di colorito grigio-ardesiaco finemente variegato diffusa dei lobi inferiori di ambedue i polmoni, discreta a piccoli focolai dei lobi superiori. Epatite cronica interstiziale polilobulare atrofica (peso del fegato gr. 1130). Tumore cronico di milza (peso gr. 345) con ispessimento connettivale fibroso diffuso della capsula, dei setti e delle trabecole e con degenerazione amiloide limitata ai follicoli Malpighiani (milza sagù). Nefrite amiloide (peso del rene destro gr. 230, del sinistro, gr. 200). Capsule surrenali di forma lamellare sottili con sede anomala al disotto della capsula fibrosa dei reni e aderenti alla sostanza corticale di questi. Normali tutti gli altri organi.

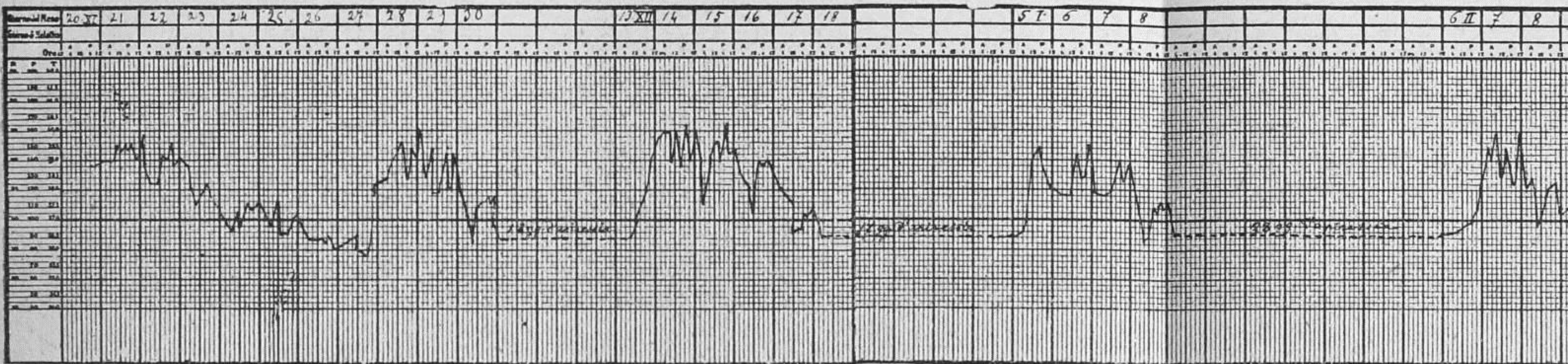
L'esame istopatologico ha confermato il reperto macroscopico dell'autopsia. Nelle sezioni microscopiche dei polmoni accanto alla grave sclerosi pneumoconiotica (silicocalicosi da polvere di pomice e lievissima antracosi) ho riscontrato i segni di una bronchite catarrale cronica semplice con lievi bronchiettasie cilindriche; presenza nel lume bronchiale di un essudato muco-purulento con limitata desquamazione epiteliale della mucosa; assenza completa di alterazioni infiammatorie acute del parenchima polmonare.

CONCLUSIONI.

Il primo dei due casi da me ricordati è un esempio tipico della forma ciclica di pielite da Bacterium coli. In esso, oltre al ripetersi degli attacchi febbrili ricorrenti coll'andamento caratteristico e così importante per la diagnosi, e col rapporto degli attacchi stessi con le ricorrenze mestruali, nelle quali si deve riconoscere con Lenhartz una causa di esaltazione della virulenza dei germi, abitualmente « addomesticati », secondo l'espressione di Matthes, i dati anamnestici e i reperti urinari confermano il giudizio di Kermanner che, data la frequenza della pielite nell'età infantile, le pieliti che si presentano nel progresso della vita (pubertà, mestruazione, gravidanza) sono spesso da considerarsi come recidive di quelle della prima età. Il caso descritto, oltre che dal punto di vista nosografico ha interesse dal punto di vista terapeutico per il brillante successo della terapia autovaccinica, la quale, se pure non ha avuto influenza alcuna sulla batteriuria, ha efficacemente corrisposto col troncare la lunga serie degli attacchi febbrili ricorrenti.

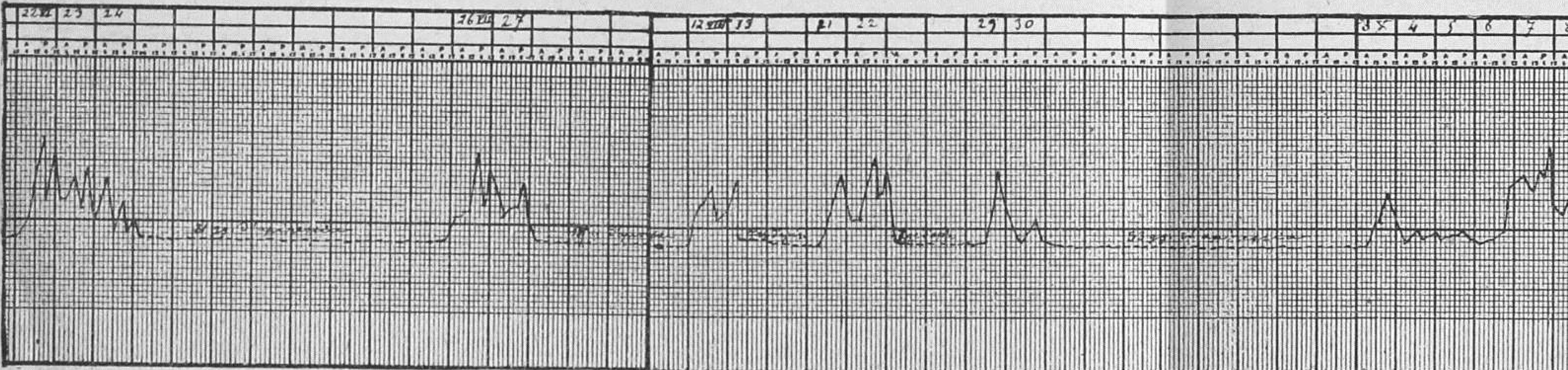
Il secondo caso dimostra che, come l'infiammazione delle vie urinarie (pielite) così l'infiammazione delle vie respiratorie (bronchite) può presentare un decorso ciclico con attacchi febbrili ricorrenti. Sebbene questo secondo caso si presenti più complesso del primo per la presenza delle alterazioni infiammatorie croniche sclerotiche pneumoconiotiche, il quadro clinico e il reperto anatomo-patologico permettono di ritenere che gli attacchi febbrili ricorrenti dipendessero soltanto da riacutizzazioni del processo infiammatorio catarrale bronchitico cronico per cause difficilmente determinabili, come del resto sono in generale difficilmente determinabili le cause del tipo febbrile ricorrente nelle numerose e svariatissime malattie, ricordate da Ortner nella sua *Differentialdiagnostik innerer Krankheiten*, 1928, nelle quali questo tipo si presenta sia ordinariamente come nella febbre ricorrente spirochetica, e in minor grado nella febbre melitense, sia accidentalmente come nella periarterite nodosa, nella linfogranulomatosi, nella febbre Wolhynica o dei 5 giorni, nel tifo, nel paratifo, nella tripanosomiasi, nella tubercolosi, nella lues, nei tumori ossei così primari che metastatici, nella calcolosi del coledono, nell'actinomicosi dell'appendice; nella malattia da morso di topi, nella tabe e nella tabe-paralisi e anche nelle tonsilliti da piogeni.

A. M. — *Febbre ricorrente pielitica.*



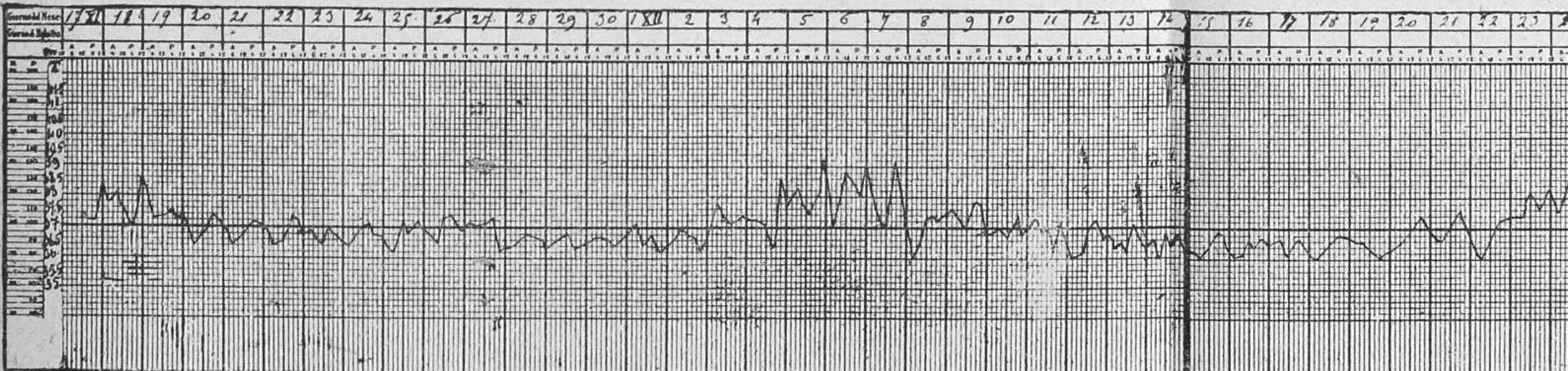
1° attacco (6 giorni) — 2 giorni di apiressia — 2° attacco (3 giorni) — 12 giorni di apiressia — 3° attacco (5 giorni) — 18 giorni di apiressia — 4° attacco (4 giorni) — 28 giorni di apiressia — 5° attacco (4 giorni)

Seguito della Grafica 1.

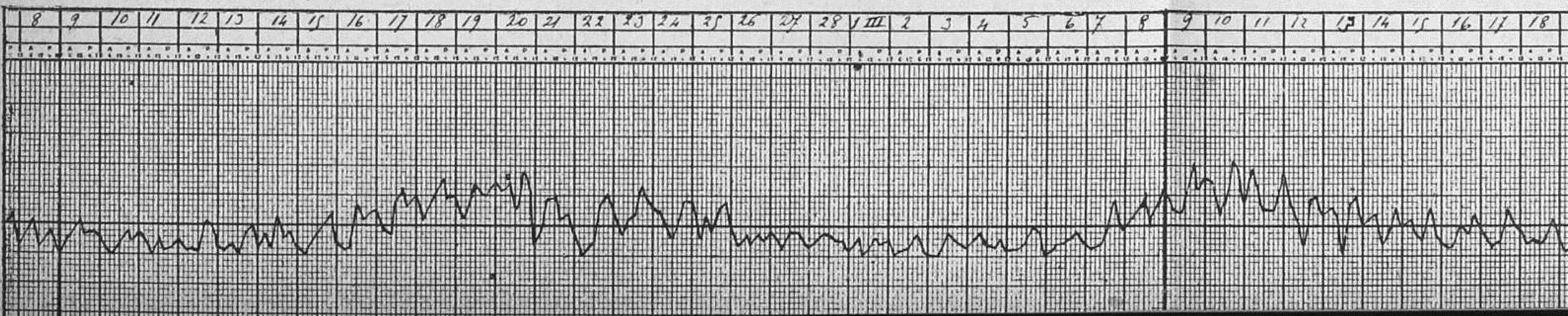


11° attacco (3 giorni) — 31 giorni di apiressia — 12° attacco (2 giorni) — 15 giorni di apiressia — 13° attacco (2 giorni) — 7 giorni di apiressia — 14° attacco (2 giorni) — 6 giorni di apiressia — 15° attacco (2 giorni) — 33 giorni di apiressia — 16° attacco (10 giorni)

P. C. — *Febbre ricorrente bronchitica.*



[Se]guito della Grafica 2.



5 giorni di apiressia

7° attacco (3 giorni)

23 giorni di apiressia

8° attacco (2 giorni)

25 giorni di apiressia

9° attacco (5 giorni)

31 giorni di apiressia

10° attacco (3 giorni)

28 giorni di apiressia

23 giorni di apiressia

17° attacco (8 giorni)

66 giorni di apiressia

18° attacco (3 giorni)

24 giorni di apiressia

19° attacco (3 giorni)

2.

II.

OSPEDALE CIVILE DI VENEZIA

DIVISIONE MEDICA II
Primario: Prof. G. JONA.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA
Direttore: Prof. A. FABRIS

Polineurite acuta influenzale.

Studio clinico anatomo-patologico.

Dottori G. DALLA TORRE e A. CHINAGLIA, assistenti.

L'etiologia dell'infezione influenzale è tuttora argomento di così ampia discussione che oggi è ancora preferibile definire questa forma morbosa con le sue caratteristiche sintomatologiche. Così sinteticamente le precisava Satta nella sua relazione al XXV Congresso di Medicina Interna (Trieste, 1919); inizio brusco con elevazione marcata della temperatura, malessere generale, cefalea, dolori ai lombi e agli arti, debole o nessuna partecipazione delle mucose, bradicardia, leucopenia, durata breve seguita da una convalescenza più o meno prolungata con fenomeni di astenia (complesso sintomatico fondamentale).

Analizzando i sintomi più caratteristici e nel contempo più molesti, più pericolosi dell'infezione influenzale si riconoscono come evidenti manifestazioni di un interessamento del sistema nervoso, sì da potersi parlare quasi di una predilezione per esso del virus influenzale. Tale la cefalea sempre presente, spesso intensissima e che talora accompagna il p. anche nella convalescenza; i dolori ai lombi ed agli arti che dànno il senso di malattia grave; la sudorazione profusa; le nevralgie del periodo acuto e della convalescenza; l'astenia cardiaca e muscolare in certi casi molto più intensa che non lo comporti la gravità dei sintomi generali. Landouzy di Reims (citato da Pitres e Vaillard) nel 1837 segnalava in una sua memoria sull'influenza questa astenia muscolare e affermava essere talora tale da obbligare i malati a farsi portare, essendo impossibilitati a sostenersi sulle loro gambe. In epoca più vicina a noi (1919) Negro sottoponeva ad indagini minute alcuni casi di astenia muscolare post-influenzale ribelle ad ogni cura; poteva così comunicare alla Accademia Medica di Torino di avere osservato delle alterazioni profonde della conducibilità elettrica dei nervi,

probabile espressione di nevriti latenti, qualche cosa di analogo alla condizione in cui si troverebbero i nervi degli alcoolisti.

L'azione tossica per il tessuto nervoso del virus influenzale era nota da tempo ai clinici; Leichtenstein nel 1889 (come ricorda Castellino) caratterizzava le tossine dell'influenza come potenti veleni nervosi. Se i segni di interessamento del sistema nervoso nella maggioranza dei casi non sovrastano gli altri nel quadro clinico complessivo, in altri invece si ha il predominare di essi, sì da giustificare la denominazione di forme nervose.

Fra queste la polineurite influenzale rappresenta una entità clinica ben definita a cui più AA. hanno dedicato le loro osservazioni. Le prime descrizioni si ebbero dopo l'epidemia del 1889-90; nel 1900 Cestan e Babonneix ne indicavano i principali caratteri clinici; infine nella recente opera di Pitres e Vaillard viene dedicato ad essa un esteso e chiaro capitolo. L'Oppenheim all'incontro, si limita a ricordare la possibilità di una polinevrite influenzale come si ha in altre malattie, ma non ritiene presenti delle particolarità tali da richiedere una speciale descrizione.

La polinevrite influenzale comparsa nel corso o dopo una influenza non è evenienza rara, però ci siamo fatti il concetto che con diversa frequenza si presenti nelle varie epidemie, seguendo l'andamento notato dagli AA. per le manifestazioni nervose influenzali in genere.

Nell'epidemia che attraversò l'Europa nel 1889-91 e nelle epidemie dell'ultimo decennio del XIX secolo numerosissime sono le osservazioni di polinevrite influenzale e fu proprio allora delineato — come si disse — il quadro clinico di essa.

Così Glower Lyon poteva affermare nel 1905 alla Società Hunteriana di Londra che l'influenza aveva clinicamente cambiato in quanto, mentre prima dell'epidemia dell'89 i sintomi nervosi non erano prevalenti, in seguito questi si erano accentuati in tal guisa da consigliarlo a definire alcuni casi come di « centro neural fever » per l'imponenza dei sintomi nervosi presentati. Le relazioni sull'epidemia del 1918-19 — numerose e riferentesi a varie nazioni e varie località (fatto importante dato lo stato di guerra) — raccolgono invece pochi casi di tale complicanza. Pontano così si esprime:

« Sui centri nervosi oltre ai danni generali l'infezione non mostra spe-« ciale predilezione e non si può parlare di una forma nervosa ». E più oltre: « Non ho osservato neuriti periferiche ». Schupfer in alcune considerazioni sull'epidemia influenzale in Firenze, e Cantieri in uno studio sull'influenza fra i militari in zona di guerra, non accennano a forme neuritiche. Pacchioni attira proprio l'attenzione sulla rarità di tali forme e se ne serve per trarre delle interessanti deduzioni etiologiche.

In Francia Bouchut, occupandosi di alcune complicazioni e forme gravi dell'influenza, su 1082 ammalati esaminati, descrive solo otto casi in cui si può ritenere abbiano sussistito delle lesioni del sistema nervoso periferico. Anche Schreiber osserva la rarità delle complicazioni nervose reali e cita le ricerche condotte da M. G. Roussy in una regione in cui l'epidemia aveva rivestito una certa gravità: furono raccolte quattro sole osservazioni, tra cui due di polineurite interessante i quattro arti, ed una di polineurite degli arti inferiori.

Glower Lyon nella comunicazione citata attribuiva l'aumento di frequenza nell'influenza dei sintomi nervosi alla vita agitata che si conduceva allora in confronto con il passato; cosa sarebbe dovuto avvenire nel 1918 quando il nostro sistema nervoso era stato logorato da quattro lunghi anni di guerra?

Bisognerà ricercare l'origine del diverso andamento in qualche cosa di estraneo all'individuo, forse nel così detto genio epidemico, in una particolare capacità del virus influenzale che determina la epidemia.

Probabilmente è da riattaccarsi all'influenza anche la polineurite acuta febbrile descritta nel 1917 da Goordon Holmes. In essa, dopo un brevissimo periodo di malessere con febbre di breve durata e senza manifestazioni definite e locali, si aveva una rapida paresi e quindi paralisi flaccida degli arti. Si accompagnavano a questa, paralisi facciale bilaterale, disturbi della parola e della deglutizione, quasi costanti disturbi degli sfinteri; la sensibilità cutanea era invece quasi normale: qualche dolore alla pressione sui muscoli e limitate alterazioni della sensibilità obbiettiva a livello dei piedi.

Anatomicamente in alcuni casi a decorso infausto per complicazioni bronco-polmonari furono trovate lesioni degenerative delle fibre dei nervi. Tale sindrome descritta poi da più autori è stata studiata recentemente dal Fragnito in alcuni casi in cui si ebbe larga ed intensa partecipazione dei nervi cranici e, in due casi, del simpatico cervicale.

Nell'inverno del corrente anno 1929 anche in Venezia si manifestò una epidemia influenzale a carattere, in generale, benigno. Non mancarono però casi, con complicazioni dei varii sistemi organici, e forse le forme neuritiche non furono molto rare se due casi furono illustrati nelle lezioni cliniche della Scuola Minich dal prof. Jona e un terzo caso ci fu comunicato da un medico pratico. Però se la polineurite influenzale è una forma che si incontra con una relativa, se pur variabile, frequenza durante le grandi epidemie, scarsi sono i casi della letteratura seguiti da autopsia e da esame istologico del midollo spinale e dei nervi.

Pitres e Vaillard ne citano tre soli casi rispettivamente di Bonnet, di Leyden, di Weill e Regaud. Nelle nostre indagini abbiamo trovato notizia di un IV caso comunicato da Bury nel 1901 al Congresso dell'Assoc. Medica Inglese. È per questo che ci parve potesse formare argomento di una nota il caso di polineurite influenzale da noi studiato clinicamente e anatomopatologicamente durante la detta epidemia dello scorso inverno.

La sera del 26 gennaio 1929 veniva ricoverato d'urgenza nella Divisione Medica diretta dal primario Jona, tale P. G., di anni 40, carpentiere. Nulla di notevole presentava l'anamnesi famigliare e in quella personale remota si accennava solo ad una lieve uretrite blenorragica sofferta a 20 anni e curata subito. Era uomo laborioso, temperato nel bere, non fumatore; sposatosi a 26 anni aveva avuto dalla moglie, donna apparentemente sana, tre figli di cui uno morto successivamente per bronco-polmonite. Aveva lavorato fino al 19 gennaio, pur sentendo da 3-4 giorni un lieve malessere e talora qualche brivido; solo la sera si era coricato per tempo prendendo qualche bevanda calda. Il 19 sera, sabato, si mise a letto, appena di ritorno dal lavoro, chè si sentiva stanco, con gli arti e con i lombi indolenziti: complessivamente una accentuazione del malessere dei giorni precedenti. Il mattino seguente le sue condizioni non erano punto migliorate: si erano

aggiunti dolori intensi ora stiranti, ora a crampo lungo gli arti specialmente quelli inferiori, aveva inoltre febbre a 38°. Nel pomeriggio, alzatosi dal letto, le gambe, dopo qualche passo, non lo avevano d'un tratto più retto: sarebbe caduto se la moglie vicina non lo avesse soccorso ed aiutato a mettersi a letto. Nella notte era la volta degli arti superiori che mostravano una diminuzione delle forze muscolari, sì da non poter sorreggere un bicchiere pieno d'acqua.

Il 21 gennaio il p. giaceva nel suo letto avendo perso quasi completamente la mobilità degli arti che continuavano ad essere percorsi da dolori lancinanti o a crampo e intensi specialmente la notte sì da impedirgli il riposo. La temperatura continuò febbrile fino al 23 (38°,5-39° nella notte, 38°-37°,5 nel giorno) scendendo poi sotto 37°, che solo qualche notte sorpassò di 2-3 decimi. La motilità degli arti era completamente scomparsa mentre i dolori non accennavano a decrescere. Il 26 il p. decideva di richiedere il ricovero nell'Ospedale Civile.

Esame obbiettivo. — Individuo di aspetto sofferente, in condizioni generali di nutrizione e sanguificazione buone. Volto congesto, cute del corpo pallida e bagnata d'abbondante sudore; non zone di arrossamento, non edemi. Temperatura ascellare 36°,9, polso 104 molle, piccolo, ritmico, respiro 22 misto, qualche raro colpo di tosse. Faringe arrossato, tonsille non tumefatte. Ai polmoni qualche scarso rantolo a piccole bolle alle basi. Cuore lievemente ingrandito nelle metà destre, normali però i toni e ritmiche le rivoluzioni. Addome meteorico poco trattabile, indolente. Fegato in alto al 4° spazio, in basso si palpa all'arco; milza in alto al 7° spazio sull'ascellare media, in basso all'arco. Sistema neuro-muscolare; riflesso corneale presente; pupille midriatiche reagenti; nulla a carico della motilità dei bulbi oculari. Facciale superiore ed inferiore normali. Lingua non deviata nel cavo orale nè alla protrusione. I quattro arti giacciono abbandonati sul piano del letto essendo impossibile ogni movimento sia dei segmenti distali come di quelli prossimali. Gli arti sollevati ricadono pesantemente; non aumento di resistenza nei movimenti passivi di flessione ed estensione; riflessi tendinei periostei assenti. Masse muscolari trofiche ma notevolmente ipotoniche, dolenti alla compressione; pure dolorosa è la pressione dei grossi tronchi nervosi. Normali i movimenti del collo e del tronco. Riflesso addominale presente. Sensibilità cutanea tattile, termica, dolorifica, sensibilità profonda e stereognosi ovunque normali. Nessun disturbo a carico degli sfinteri. Vista e udito integri, nessun disturbo concettuale o formale del linguaggio. Coscienza integra; orientamento perfetto nel tempo e nello spazio. Nelle urine non albumina, non glucosio.

Riassunto della diaria.

27-I: Apiressia, polso 116, parestesie agli arti, medicazione sintomatica.

28-I: 37°,6 max. possibili minimi movimenti di flessione delle dita della mano d. Si iniziano iniezioni sottocutanee di vaccino Grippelimas, a giorni alterni.

29-I: 37°,6 dolori notevoli agli arti; puntura lombare; si estraggono cc. 20 di liquor limpido a pressione alta (al Claude, in posizione seduta; P. iniz. cm. 42, P. fin. cm. 30). Albumina 0,30 per mille, glucosio 1,60 per mille; nel sedimento scarsi elementi: linfociti, leucociti, cellule epiteliali.

30-I: 37°,8, polso 108, quasi scomparsi i dolori agli arti. Possibili minimi movimenti di estensione delle dita dei piedi; si provocano i riflessi periostei dei radiali e i cremasterici.

31-I: 39°,9, polso 115, cefalea, ripresa dei dolori agli arti; movimenti della mano d. più evidenti. Al torace rari rantoli a piccole bolle diffusi.

1-II: 39°, polso 120.

2-II: 38°,8.

3-II: 38°,5, polso 120 ipoteso. All'emitorace s. in corrispondenza della spina della scapola ipofonesi respiro soffiante. Sempre presenti i limitati movimenti delle dita delle mani e dei piedi; respiro prevalentemente addominale. Perdita delle urine; coscienza integra. Ore 19: nulla di nuovo; ore 23,10: *obitus*.

Riassunto dell'autopsia eseguita 36 ore dopo la morte. (Prof. Fabris, settore). Soggetto in buone condizioni, non edemi nè decubiti. Cervello (gr. 1400): superficie integra sia riguardo alla meninge come alle arterie della base e alla corteccia. Sostanza

nervosa assai consistente, asciutta con vasi iniettati in modico grado. Nulla nei nuclei basali, nel cervelletto, nel bulbo la cui sostanza grigia ha il consueto colorito roseo. Ventricoli di normale ampiezza, con traccia di liquor limpido. Base cranica indenne. Miocardio leggermente torbido e bruno. Polmoni (gr. 1200), il sin. ha il lobo inferiore completamente splenizzato con atelettasia da riassorbimento del margine inferiore. La superficie del lobo di color vinaccia, avendo la pleura indenne, presenta una porpora recentissima lungo il margine posteriore. Lobo superiore indifferente. Il polmone d. ha il lobo inferiore cosparso di numerose e singolari bozze di aspetto ematico cupo, assai consistenti, ampie come monete da 10 e 20 lire e sollevantisi come ponfi rigidi sulla superficie pleurica indenne. Al taglio hanno contenuto emorragico lasciando sgorgare sangue fluido abbondante dalla loro superficie, che pare omogenea e succulenta. Nulla

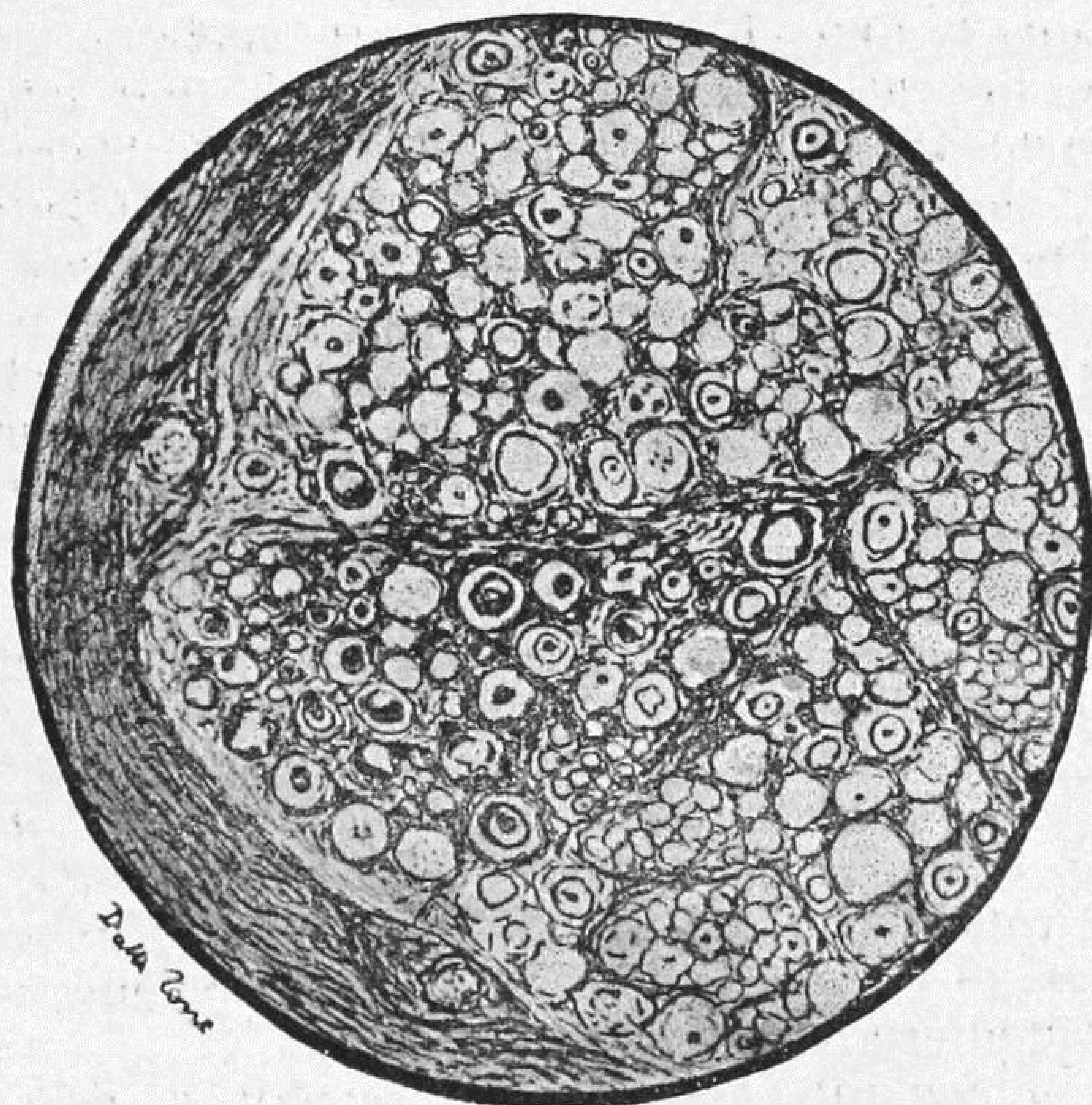


Fig. 1. — Fascio di fibre del n. sciatico. Metodo Weigert. È evidente lo scarso numero di fibre conservate. (Obb. 7; oc. 3; Reichert).

nel resto del parenchima. Milza (gr. 220) leggermente ingrossata, assai rammollita con capsula liscia. Fegato (gr. 1900) grosso, liscio, con parenchima normale, sangue fluido nei vasi. Reni (gr. 360) spontaneamente sgusciabili, ingranditi, lisci, corteccia ispessita rosso carico ben distinta dalle piramidi rosso-cianotiche. Si asportano il midollo spinale e tratti del nervo sciatico alla coscia, del nervo popliteo, del nervo mediano al terzo medio del braccio, del nervo ulnare: macroscopicamente tanto il midollo che i nervi erano di aspetto normale. Culture in agar, agar-sangue: dal polmone dànno sviluppo di uno streptococco emolitico in brevi catene; dalla milza non si ha sviluppo di alcun germe.

Esame istologico. — I pezzi in esame in parte vengono fissati in formalina 10 % in parte in alcool nitrico di Lugaro.

Sono stati seguiti tre metodi fondamentali di colorazione pel sistema nervoso: il Nissl per le cellule midollari, il Weigert originale con differenziazione al ferrocianuro borace, e il Marchi per le fibre mieliniche e i nervi periferici; si praticarono anche colorazioni all'ematossilina-eosina, e al Van Gieson.

Del midollo spinale furono esaminate sezioni di ogni segmento; dei nervi, come già si disse, tratti dello sciatico alla coscia, del popliteo, del mediano al III medio del braccio, e dell'ulnare.

Col primo metodo si è messo in evidenza che la maggior parte delle cellule radicolari sia anteriori che posteriori, si mostrano colpite da ipercromasia dato il loro presentarsi uniformemente e intensamente tinte, senza che appaia distinta alcuna zona di tigroide in esse contenuta. I contorni cellulari sono ben conservati e netti, mentre i pro-

lungamenti protoplasmatici si mostrano confusi e talora scomparsi. Il nucleo si confonde nell'ammasso di colore. Qualche cellula, e questo specie nelle corna anteriori, conserva ancora le sue zone cromatiche ben distinte, e allora si può vedere che esse vanno diradandosi dalla periferia verso il nucleo (cromatolisi centrale) che è spesso lateralizzato, ma a contorni ancora ben definiti e incolore; qualche cellula si presenta raggrinzata. Oltre a ciò, in corrispondenza delle corna anteriori, si nota la presenza di qualche corpo azzurrofilo, e i vasi appaiono iniettati. Con il metodo Marchi si nota invece aumento del pigmento cellulare; tutte le cellule, sia anteriori che posteriori, in ogni sezione del midollo, mostrano nel loro protoplasma minuti grani colorati in nero dall'acido osmico, che si rivelano talora come veri blocchetti occupanti il centro cellulare, tal'altre disposti a semicerchio verso la periferia della cellula stessa. Più cariche ne sembrano le cellule del midollo lombare.

Per ciò che riguarda le fibre, il metodo Weigert, applicato al midollo, ben poco di caratteristico ha messo in evidenza. Qualche guaina delle fibre più periferiche è più pallida delle altre e il cerchietto che la distingue è irregolare e talora sfrangiato. Ma la loro rarità, e la ubicazione eminentemente periferica, toglie ogni eventuale importanza al reperto. Nessuna degenerazione riguardante dette fibre mette in luce il metodo Marchi.

Ma le lesioni appaiono sotto ogni aspetto caratteristiche nei nervi periferici. In essi, col metodo di Weigert, si osserva anzitutto una notevolissma rarefazione delle fibre mieliniche assumenti il colore nei singoli fasci nervosi, alcuni dei quali si presentano quasi completamente scolorati. Non si nota una particolare distribuzione delle zone demielinizzate in seno al fascio nervoso, e nemmeno può dirsi che nel tronco stesso, considerato in toto, tale demielinizzazione sia prevalentemente centrale o periferica. I tubi rimasti integri e sezionati trasversalmente, non presentano particolari aspetti che si allontanino da quello normale; dalle zone di demielinizzazione, verso quelle normali, si notano alcuni tubi che vanno progressivamente assumendo con più intensità il colore.

Già nei preparati al Weigert il perinervio appare infiltrato da elementi del sangue che non si possono in questi preparati meglio individualizzare.

Nei preparati alla ematossilina-eosina, si vedono, sempre in sezione trasversa, numerosi tubi mielinici privi di cilindrasse; tali tubi presentano una sezione più grande che non quelli in cui il cilindrasse si intravede.

Alcune zone presentano una evidentissima rarefazione delle cellule di Schwann. Nulla di caratteristico rivela invece il metodo Marchi.

All'ingresso del malato la diagnosi parve non presentare gravi difficoltà ad essere stabilita, come sede, e come natura. Trattavasi essenzialmente di una tetraplegia flaccida, stabilitasi acutamente con andamento febbrile e stato generale di grave astenia.

Questo quadro, indubbiamente organico, doveva attribuirsi ad una lesione dei centri, o ad una lesione periferica? Una tetraplegia, a conoscenza perfettamente conservata, senza alcuna alterazione della parola, con esclusione di ogni partecipazione dei nervi cranici, non poteva certo attribuirsi ad una lesione cerebrale.

Una tetraplegia di origine spinale poteva spiegarsi o con una lesione molto alta a livello del rigonfiamento cervicale o sopra di esso, oppure con una doppia lesione a livello del rigonfiamento cervicale e del ringonfiamento lombare.

La prima doveva escludersi, perchè una lesione cervicale nel dare la tetraplegia doveva dare paralisi flaccida degli arti superiori, ma paralisi spastica degli inferiori. Infatti una lesione cervicale che desse tetraplegia, doveva essere trasversa e cioè aver colpita la sostanza grigia rispondente ai centri dei neuroni periferici per gli arti superiori, e i fasci piramidali per gli arti inferiori, e dare perciò appunto, la paralisi flaccida dei primi, spastica dei secondi. E se la lesione fosse stata soprastante al rigonfiamento cervicale do-

veva essere spastica in tutti e quattro gli arti. Considerando inoltre la facile compromissione che sarebbe derivata ai centri vitali del circolo e del respiro insediati in tutta prossimità e che da una così grave e vasta lesione sarebbero stati indubbiamente compromessi, arrecando un più immediato e catastrofico pericolo per la esistenza, parve che una lesione bulbare e sottobulbare dovesse pure essere esclusa.

Una doppia lesione di sede poliomielitica, che avesse preso contemporaneamente e interamente rigonfiamento cervicale e rigonfiamento lombare, poteva ammettersi teoricamente e si sarebbe sufficientemente accordata col quadro sintomatico, ma dall'esperienza clinica doveva ammettersi come poco probabile. Ben più facile ad ammettersi apparve una diagnosi di lesione periferica.

Una polinevrite acuta infettiva o tosso-infettiva si accordava bene col rapido succedersi della paralisi dagli arti inferiori ai superiori, col tipo flaccido di tutti i fatti paralitici, con i dolori spontanei e provocati sui tronchi nervosi, con la integrità della sensibilità obbiettiva (che si sa benissimo poter essere conservata nelle neuriti motorie), colla integrità degli sfinteri, coll'assenza di piaghe di decubito, col reperto normale del liquor, con la tendenza a un rapido miglioramento in parte dei territori colpiti. Ad altre diagnosi differenziali faremo poco più che accennare: la polimiosite non era da discutersi, perchè questa porta tumefazioni delle parti, spesso con compromissione dei cellulari (inter- e peri-muscolare, e sottocutaneo) e della pelle stessa, con dolori ancora più vivi alla palpazione delle masse muscolari, con impossibilità di imprimere alle parti una mobilità passiva.

La paralisi di Landry deve considerarsi una forma nosografica ormai superata: la casistica non è che un insieme di casi mielitici o polinevritici o di lesioni miste, ma non ha una ragione di esistenza propria ed è quindi più importante il discutere direttamente, come abbiamo fatto, la diagnosi di sede coi criteri suesposti.

Un'altra forma ancora a cui pensare, poteva essere la *nevrassite epidemica*, termine adottato da molti per indicare l'una o l'altra localizzazione del *virus encefalitico*. Infatti attualmente si tende ad ammettere che il *virus encefalitico* possa colpire non esclusivamente il mesencefalo, ma anche midollo spinale, radici e nervi. Furono così descritte delle forme di encefalite che potremo dire periferica, alle quali corrispondono istologicamente delle lesioni nevritiche (infiltrazione interstiziale molto accentuata di linfociti, con dissociazione delle fibre del perinervio da parte di un liquido d'edema, rigonfiamento e alterazione del cilindrasse, modificazione della guaina di Schwann). Girard descrive la sintomatologia delle « forme motrici » delle encefaliti dette periferiche: inizio brusco, febbre moderata, sonnolenza, talora diplopia, dolori sordi agli arti, quindi paralisi installantesi progressivamente a tipo di paralisi flaccida predominante alla radice degli arti (anche tetraplegie); nel contempo sempre disturbi della sensibilità: parestesie, ipoestesia predominante alle estremità. Questo quadro si staccava da quello del caso nostro per l'assoluta assenza di fenomeni del capo. Di più, in assenza di ogni possibilità di dimostrazione del germe, doveva servire il criterio epidemiologico, la nozione cioè che, mentre eravamo ormai lontani dalla epidemia di encefalite, ci si trovava invece in quel momento in piena epidemia influenzale.

Esclusa così ogni altra diagnosi e ammesso il giudizio di polineurite, era pure da stabilirsi la natura. La forma era insorta in modo acutissimo, preceduto da malessere generale e mialgie diffuse, con febbre elevata, in pieno periodo di epidemia influenzale cittadina.

Per le ragioni che già abbiamo esposto al principio di questa nota e che discuteremo nuovamente più innanzi, fu appunto la natura influenzale che ammettemmo senz'altro, stabilendo la terapia in conformità.

Sopravvenuta la complicazione toracica che condusse direttamente a morte l'infermo, questo fu accompagnato all'autopsia col giudizio di polinevrite influenzale, broncopolmonite terminale.

L'esame istologico è stato una conferma della diagnosi esposta.

Effettivamente noi abbiamo descritto, nel reperto istologico e lesioni midollari e lesioni dei nervi. Le lesioni midollari, per la loro scarsezza, per la loro topografia, vanno intepetrate con molta riserva dato che cause diverse possono avere cooperato alla loro genesi: le alte temperature premortali, le alterazioni cadaveriche (la sezione fu eseguita 36 ore dalla morte) sono sufficienti a spiegare le poche alterazioni delle fibre periferiche del midollo. In quanto poi alle alterazioni cellulari, esse possono esser messe in rapporto con le lesioni primitive delle fibre nervose dipendenti e che già da 13 giorni si erano rese palesi con le alterazioni di moto degli arti. Ma il rapporto tra lesioni cellulari e lesioni delle fibre periferiche può essere reciproco: quale delle due lesioni dobbiamo ritenere primitiva? Lugaro ritiene che solo lesioni gravissime delle cellule nervose, forse solo la loro morte, sieno capaci di produrre la degenerazione Valleriana nelle fibre che ne dipendono; all'incontro, lesioni nelle fibre nervose suscitano manifestazioni reattive nelle cellule nervose relative alle fibre colpite. Data la gravità delle lesioni dei nervi, la tenuità e il carattere di quelle cellulari, ci atteniamo a questa seconda interpretazione.

Le lesioni notate nei tronchi nervosi interessano gravemente le fibre nervose sia nel loro manicotto mielinico sia nel loro cilindrasse e dimostrano una nevrite parenchimatosa, degenerativa, di grado notevole.

Torna opportuno confrontare brevemente il nostro reperto con quelli dei 4 casi noti di polineurite influenzale. Nel caso di Bonnet l'esame macroscopico del sistema nervoso fu negativo e microscopicamente si trovò: nel midollo cellule delle corna anteriori diminuite di volume, cariche di pigmento con perdita quasi completa dei prolungamenti, nei nervi lesioni degenerative nette (mielina frammentata in sfere, numerose guaine vuote). Leyden descrisse nel midollo lesioni discrete di mielite acuta, tumefazione torbida delle cellule delle corna anteriori, ispessimento e tumefazione dei cilindrassi dei cordoni laterali; nei nervi nevrite molto pronunziata con atrofia di un gran numero di fibre. Il caso infine studiato da Weil e Regaud presentava integrità del midollo e delle radici, nei nervi, invece, lesioni nevritiche profonde, le une segmentarie periassili, le altre di tipo Valleriano. Un po' più recentemente (1901) Bury constatava integrità del midollo e lesioni notevoli (non meglio definite nella citazione da noi trovata) dei nervi periferici. Riunendo questi reperti con i dati messi in evidenza nel nostro caso, dobbiamo ritenere che le lesioni nevritiche periferiche a tipo degenerativo costituiscano la condizione necessaria e sufficiente nella genesi delle

paralisi grippali, mentre le lesioni midollari costituiscono un appannaggio non costante e non necessario, così che sono da ritenersi probabilmente secondarie alle lesioni delle fibre nervose.

Il reperto istologico, se delinea bene le lesioni neuritiche e le fa ritenere per il tipo degenerativo che rivestono dovute ad un'azione tossica che abbia agito su di esse, non ha in sè nulla di caratteristico in rapporto alla etiologia specifica. Anche Lugaro ricorda che la natura delle lesioni anatomiche è ben più intimamente congiunta con la patogenesi di queste che con la causa come tale, di guisa che momenti eziologici diversissimi possono esercitare sui nervi influenze assai simili. È perciò che anche ad esame anatomo-istologico espletato, resta all'indagine clinica il compito di illuminarci sull'etiologia di questa polineurite. Certamente la dimostrazione diretta ne sarebbe risultata soltanto da un reperto batteriologico positivo per il bacillo di Pfeiffer. Non ci consta che una tale ricerca sia mai stata fatta nelle nevriti grippali, le quali si considerano di origine tossica. Nel nostro caso, una ricerca batteriologica fu istituita soltanto nel polmone del cadavere, e diede luogo a uno sviluppo di streptococco emolitico. Deve questo reperto farci modificare la diagnosi eziologica? Crediamo di no, in considerazione della facilità con cui da un lato al *virus influenzale* si associano altri germi, e specialmente lo streptococco, e d'altra parte alle difficoltà di cui è ancora circondata la ricerca del bacillo influenzale, e alle incertezze che ancora dominano sul suo significato. Infatti è ben noto che il bacillo di Pfeiffer è nuovamente posto in discussione quale elemento patogenetico, mentre per molti non rappresenta che un commensale (non del tutto costante nè necessario) di un altro virus, ancora ignoto.

Il criterio epidemiologico, l'esclusione delle altre più comuni e possibili eziologie, il decorso del morbo, compensano d'altronde il difetto della prova batteriologica diretta. Infatti non malattie infettive aveva egli sofferto nel passato nè intossicazioni esogene di specie alcuna potevano mettersi in evidenza nella sua anamnesi; solo fatto da prendersi in considerazione era la serie di disturbi che avevano preceduto la tetraplegia e che rientravano benissimo nel quadro dell'influenza (come più sopra lo abbiamo delineato). Così il decorso: il predominare dei disturbi motori, essendo scarsissimo l'interessamento delle fibre sensitive: fu una paralisi flaccida che interessò solo le fibre motrici dei nervi degli arti e per nulla invece quelle dei nervi cranici. I segni della regressione delle lesioni apparvero precocemente (comparsa dei riflessi radiali, minimi movimenti di flessione delle dita delle mani e dei piedi); integri rimasero gli sfinteri e normale la coscienza, caratteristiche anche queste della forma influenzale.

Un intervallo netto, su cui già richiamò l'attenzione Schupfer, separa la prima fase del decorso clinico (influenza propriamente detta, il complesso sintomatico primario di Satta e polineurite) dalla seconda (broncopolmonite): appare logico legare la polineurite a quello stesso virus che dava i sintomi influenzali e non agli altri (streptococco emolitico a brevi catenelle, che dopo parecchi giorni, localizzandosi nel polmone determinavano focolai emorragici, complicazione come già dicemmo frequente e quasi tipica dell'influenza.

È opportuno ricercare se altre cause abbiano potuto coadiuvare il virus

influenzale nel ledere i nervi, magari determinandovi un *locus minoris resistentiae*.

L'alcoolismo che tante volte anche se leggero, anche se vecchio e guarito (Vignal) può determinare l'apparizione di una polineurite sotto l'influenza di una infezione o di un trauma, qui ci sfugge. E neppure possiamo dire che il p. si esponesse a forti perfrigerazioni e che nel periodo precedente alla malattia si avesse avuto dei freddi eccezionali (come fu invece nel febbraio). (Dal 10 gennaio al 20 gennaio 1929 la temperatura in Venezia oscillò in media tra + 4° e — 3,5).

Da tutto ciò risulta ancor meglio l'azione estremamente tossica per le fibre nervose del virus influenzale che contagiò il nostro p. e ci conferma nell'opinione che, accanto a stipiti di virus capaci di determinare la sintomatologia comune, havvene altri, che si presentano periodicamente per cause che ancora a noi sfuggono, i quali hanno in aggiunta una particolare capacità individuale a colpire il sistema nervoso, prescindendo da ciò che possa essere azione di germi associati.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato istologicamente i nervi periferici in un caso di tetraplegia per polineurite influenzale, ed hanno riscontrato gravi lesioni degenerative delle fibre nervose, analogamente a quanto fu notato nei quattro casi riportati nella letteratura sino ad oggi.

BIBLIOGRAFIA.

Vasto indice bibliografico in Pitres e Vaillard: *Trattato delle malattie dei nervi e del simpatico*.

Vedi inoltre:

Belloni. *Contributo alla conoscenza del processo nevritico*. Riv. pat. Nev. Mentale, 1926.
Bouchut. *Di alcune complicazioni e forme gravi dell'influenza*. Rev. de Méd., 1919.
Bury. Riportato in Riv. Crit. di Clin. Medica, 1901.
Cantieri. *Note cliniche e anatomo-patologiche sull'influenza ecc.* Ibid., 1919.
Castellino. In De Giovanni: *Patologia e Terapia Medica*.
Cestan & Babonneix. *Tre osservazioni di polin. influenzale*. Gaz. des hôpitaux, 1900.
Dragotti. *Le manifestazioni nervose dell'influenza*. Policlinico, Sez. prat., 1919.
Doinikow. *Zur Histopathologie der Neuritis etc.* Deutsch. Zeitschr. f. Nervenkeilk., 46, H. 1.
Fragnito. *Polinevrite acuta febbrile*. Rivista di Neurologia, 1928.
Girard. *Forme attuali dell'encefalite epidemica*. Gaz. des hôpitaux, 1928.
Glower Lyon. Rif. in Riv. Crit. di Clin. Med., 1905.
Goadon Holmes. *Polinevrite acuta febbrile*. Rif. Policlinico, Sez. prat., 1919.
Harris. *La polinevrite* Ibid., 1923.
Livierato. Gazzetta Ospedali e Cliniche, 1906.
Lugaro. *Le neuriti*. In Flatau: *Tratt. pat. del sistema nervoso*.
Maragliano. *L'influenza, ecc.* Policlinico, 1898
Negro. *Sulle nevriti latenti post-influenzali*. Acc. Medica, Torino, 1919.
Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, 1923.
Pacchioni. *Sull'influenza*. Patologica, 1919.
Pontano. *Note cliniche ecc. sull'attuale epidemia di influenza*. Policl., Sez. prat., 1918.
Satta. *L'influenza*. Relazione al XXV Congr. Med. Interna. Trieste, 1919.
Schreiber. Paris Médical, 1919.
Schupfer. *Considerazioni sull'influenza*. Riv. Crit. di Clin. Med., 1919.
Tanfani. *Lesioni nervose da influenza*. Policlinico, Sez. med., 1919.
Toralbo. Riv. Ven. di Scienze Mediche, 1891.
Vignal. Paris Médical, 1926.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. AGENORE ZERI

Un caso di setticemia gonococcica

per il dott. RICCARDO ROSSONI, assistente volontario.

È ben noto che la blenorragia — infezione per lo più prettamente locale — può in certe circostanze assumere il carattere di malattia generale grave con svariate e multiple localizzazioni, arrecando all'organismo danni più o meno gravi.

Ma se la setticemia gonococcica era già sospettata da tempo, la dimostrazione dei germi di Neisser in circolo fu solo data nel 1892 dall'Hawas per primo che li isolò in due malati affetti da reumatismo blenorragico acuto. Da allora le osservazioni si sono seguite con una certa frequenza e i germi vennero riscontrati — oltre che in circolo — nel liquido articolare, negli essudati pleurici, pericardici, nelle deposizioni trombotiche delle valvole cardiache, ecc.

L'infezione generale esplode per lo più quando la blenorragia è nel pieno periodo della sua attività: però talvolta il periodo intercorrente tra l'insorgere della blenorragia e l'infezione generale può essere molto lungo (8 anni in un caso di Pissery).

Penetrato in circolo, il gonococco solo raramente può dare delle setticemie pure senza localizzazioni, ma ne esistono osservazioni indiscutibili riportate da Krause, Thayer, Poussin, Bloch et Hèbert, ecc. Spesso tali forme hanno inizio brusco, con brividi e accessi febbrili intermittenti che richiamano alla mente la febbre malarica; altre volte la febbre è a tipo remittente con eruzioni cutanee purpuriche in analogia alle setticemie meningococciche; altre volte il decorso è simile alle febbri tifoidi.

Il più delle volte il gonococco preferisce localizzarsi in qualche organo.

Le localizzazioni articolari — dovute all'azione specifica del gonococco e delle sue tossine — sono piuttosto frequenti.

Esse decorrono con una delle 4 forme classiche di artrite gonococcica descritte dal König (artralgia, idrartrosi, forma articolare acuta, poliartrite deformante). Come segni utili per la diagnosi occorre notare il manifestarsi dell'affezione con una gonorrea precedente, il carattere piuttosto monoarticolare dell'artrite, la fissità della localizzazione, le oscillazioni dell'intensità

del reumatismo in rapporto con i miglioramenti e i peggioramenti della uretrite, l'inefficacia dei preparati salicilici. Di più le lesioni articolari — quando entrano in scena con fatti acuti — non raggiungono mai l'intensità delle forme reumatiche genuine e, a differenza di queste, hanno tendenza a passare rapidamente in uno stato subacuto e cronico (tendenza alle anchilosi).

Può essere anche utile la prova di Schültze, cioè la ricerca della iodifilia dei leucociti. Essa dimostra che il glicogeno è presente nel protoplasma di molti granulociti nelle forme di artrite gonococcica, mentre è assente nel reumatismo articolare acuto. Il glicogeno si può presentare come una colorazione diffusa nel protoplasma dei polimorfonucleati, come granuli fini sparsi nel corpo cellulare o infine come granuli grossi o bolle diffuse nel corpo cellulare, più spesso vicino alla periferia (Ghiron).

Nei casi sospetti è utile pure l'esame digitale del retto che permette di palpare le vescicole seminali infiammate ingrossate e dolenti, avvenendo di solito nell'uomo a livello di esse il passaggio del germe in circolo.

Il gonococco ha pure una certa predilezione per l'endocardio ma può anche colpire il miocardio e il pericardio. L'endocardite è frequente e la si trova in più di 1/3 dei casi di infezione generale. Talvolta l'inizio è brusco, ma più spesso si fa insidioso e, visitando sistematicamente il paziente, si può sorprendere l'inizio dei rumori cardiaci. Clinicamente si può distinguere una forma leggera nella quale insorgono alterazioni della funzione cardiaca — cardiopalmo, senso lieve di oppressione — senza spiccate elevazioni termiche e senza fenomeni generali; ma assai più frequente è la forma maligna che ha inizio brusco con brividi e febbre elevata: l'azione cardiaca diviene rapidamente irregolare e tumultuosa, insorgono dispnea, angoscia, oppressione, si fanno evidenti all'esame i segni di una endocardite, e l'esito è di frequente infausto. Le valvole colpite sono a preferenza le aortiche e la mitrale. Su 58 autopsie riportate da Sagot 48 volte era interessato il cuore sinistro, di cui in 35 casi le valvole aortiche (27 volte esse sole e 8 volte insieme alla mitrale). Il cuore destro solo era stato colpito in 6 casi, in 4 casi erano colpite ambedue le sezioni del cuore. La base anatomica dell'endocardite gonococcica è simile a quella dell'endocardite comune, con formazione di vegetazioni e di processi ulcerativi causati dall'azione dei gonococchi o soli o in associazione con altri germi piogeni. La dimostrazione del gonococco nelle alterazioni valvolari venne data dal Weichselbaum nel 1896.

Multiple e svariate possono essere le localizzazioni del gonococco negli altri organi (pleura, fegato, sistema nervoso, ecc.), dando luogo a quadri clinici talora complessi.

Essendo venuto sotto la nostra osservazione un caso di sepsi gonococcica grave con endocardite con alcune particolarità di decorso (inizio con angina, mitezza della blenorragia iniziale, poliartrite iniziale, assenza di fenomeni emorragici, ecc.) e anatomo-patologiche, credo opportuno di presentarlo.

CASO CLINICO.

Anamnesi. — F. R., di anni 24, nato a Petrella Salto, da molti anni abitante in Roma. Celibe. Addetto al trasporto e alla distribuzione del latte.

Genitori viventi e sani. Nulla d'importante nell'anamnesi familiare e nell'anamnesi remota. Il paziente, che ha sempre condotto vita laboriosa, esponendosi spesso alle in-

temperie e all'umidità, non ha mai avvertito senso di cardiopalmo nè dispnea nella corsa nè negli sforzi.

Il 21-12-1928 il paziente notò la comparsa di una scarsa secrezione biancastra e vischiosa all'orificio uretrale, la quale si acocmpagnava a modico senso di bruciore nella minzione. Praticò subito e per 5 giorni consecutivi istillazioni e lavande di permanganato; la secrezione scomparve e regredì ugualmente ogni altro disturbo, onde il paziente abbandonò completamente la cura.

La sera del 29 dicembre l'infermo avvertì un vivo senso di dolenzia all'articolazione tibio-tarsica di S. che appariva arrossata e modicamente tumefatta, e notò l'insorgenza di modica febbre.

Il giorno successivo (30) l'infermo accusò dolore di gola non molto intenso che scomparve poi nella giornata. Mentre l'impegno articolare tibiotarsico si manteneva inalterato nei giorni seguenti anche altre articolazioni venivano colpite da un discreto senso di dolenzia; fu dapprima colpito il polso D., successivamente la spalla S.; insorsero pure dolori vaghi alle masse muscolari degli arti superiori e lungo il decorso dei tronchi nervosi. Durante questo periodo la febbre si mantenne continua, esacerbantesi contemporaneamente all'impegno delle singole articolazioni.

Dal 31 dicembre fu somministrato all'infermo il salicitato di soda nella dose di 5-10 gr. al giorno e, sotto la sua azione tutte le articolazioni offese migliorarono rapidamente ad eccezione della tibio-tarsica che, pur presentando una lieve attenuazione della sua sintomatologia dolorosa, permase tumefatta e dolente. La febbre persistette con modica intensità, assumendo un andamento continuo con lievi remittenze.

In tali condizioni il p. viene ricoverato in questo Istituto il 13 gennaio 1929.

Status praesens (14-1-1929). — Condizioni generali un po' depresse. Facies pallida, un po' ansiosa. Decubito indifferente. Sensorio vigile. Costituzione media. Nutrizione piuttosto scaduta. Cute e mucose intensamente pallide; non edemi, non efflorescenze, non manifestazioni emorragiche. Pannicolo adiposo scarso. Ghiandole scarse nelle comuni sedi. Muscoli ed ossa: nulla di notevole. L'articolazione tibio-tarsica S. è leggermente dolente alla pressione sull'interlinea articolare; la cute su di essa è un po' arrossata. Le altre articolazioni sono tutte normali. Polso 92, ritmico, a media pressione; temperatura al momento dell'esame 38,2. Pupille uguali e reagenti. Lingua umida rosea. Al faringe nulla di notevole.

Apparato respiratorio: non disturbi subbiettivi. Nulla di particolare al torace.

Apparato circolatorio: non disturbi subbiettivi. L'itto della punta si vede al V spazio sull'emiclaveare e ivi si palpa. Alla palpazione l'itto è preceduto da un breve fremito, incostante.

Alla pressione: Ipofonesi sopracardiaca non aumentata.

Il confine destro dell'ottusità cardiaca è circa un centimetro in fuori della marginale D. dello sterno. Il confine superiore giunge alla III costa sulla parasternale S. All'ascoltazione il I tono alla punta è rinforzato e preceduto da un breve rumore. Il II tono polmonare è bene udibile. L'azione cardiaca è regolare ma frequente. Sull'aorta i toni si odono deboli: si ode un lieve soffio diastolico dolce. Si palpa l'impulso aortico al giugulo. Polso con tendenza al carattere di celerità. Non fenomeni laringotracheali.

Pressione arteriosa: Mx 135, Mn 70 (Riva-Rocci, mt. ascoltatorio).

Addome. — Forma e volume normale, trattabile indolente.

Fegato. — Si palpa a circa un dito dall'arcata costale. In alto giunge al V spazio sull'emiclaveare.

Milza. — Si palpa indistintamente all'arcata. In alto l'ottusità splenica giunge al VII spazio sull'ascellare media; in avanti all'ascellare anteriore.

Stomaco. — Nei limiti percussoriamente. Non emorroidi.

Apparato uro-genitale: i reni non si palpano.

L'*esame delle urine* (16-1-1929) pone solo in evidenza delle tracce di albumina e qualche leucocita nel sedimento.

Genitali esterni normali per forma. L'espressione dell'uretra al mattino dà scarsa secrezione che non mostra negli strisci gonococchi tipici.

All'esplorazione rettale la prostata si mostra ingrossata « in toto » e dolente. L'esame microscopico del secreto prostatico pur facendo osservare numerosi germi, non rivela gonococchi. La prova della minzione nei 3 bicchieri mostra che anche l'ultimo contiene filamenti.

Ghiandole endocrine: Nulla di notevole salvo un modico ingrossamento della tiroide. È presente il sintomo di Stellwag (rarità dell'ammiccamento); sono assenti i segni di Moebius e di Graefe.

Esame del sangue. — H. B.: 0,66; globuli rossi: 3.400.000; V. G.: 0,96; leucociti: 35.200.

Formula leucocitaria: Polimorfonucleati neutrofili: 70 %; basofili 0; eosinofili 1 %; linfociti 19 %; monociti 10 %.

Reazione Wassermann: negativa.

Sistema nervoso: Nulla di notevole salvo una facile emotività.

L'esame del fundus oculi non ha rivelato nulla a carico del fondo.

Decorso della malattia. — All'ingresso in Clinica, il 13 gennaio 1929, l'infermo presentava dolente e un po' tumida la sola articolazione tibio-tarsica di S. Il cuore si presentava modicamente ingrandito (punta al V spazio sull'emiclaveare, lievissimo debordamento a D. dello sterno) e si notava un primo tono forte alla punta preceduto da lieve rumore.

Dal 14 gennaio l'infermo ha preso gr. 5-8 di salicilato al giorno per os.: diminuisce dopo qualche giorno il dolore e la tumefazione della articolazione tibio-tarsica ma la febbre, piuttosto modica, con esacerbazioni serali, ha persistito, poco o niente modificata. Sul cuore il reperto si è andato modificando. Si è osservato un aumento progressivo dei diametri cardiaci: l'ortodiagramma preso il 21 gennaio ci dà il diametro longitudinale di cm. 14,6 e quello trasverso di cm. 13,9 (valori normali per il soggetto: D. L. = 14,2; D. T. = 12,9); il che dimostra un modico aumento del ventricolo sinistro, come del D.

Si è notata la comparsa di un soffio diastolico d'insufficienza aortica prima appena apprezzabile; poi più evidente, poi evidentissimo; verso gli ultimi giorni il rumore ha assunto un carattere pigolante. Il polso periferico, sulle arterie, è divenuto man mano visibile ed ha acquistato netto carattere di celerità. Lo sfigmogramma preso il 21 gennaio mostra i caratteri del polso celere; rapidissima e cospicua l'ascesa dell'onda seguita da rapidissima discesa ed onda dicrota bene evidente: il ritmo è conservato (v. fig. 1).

L'esame obbiettivo in data 23 gennaio 1929, ci dà:

L'infermo si lamenta di cefalea ed è in uno stato ansioso, facilmente eccitabile. La regione precordiale leggermente bombée. L'itto della punta è visibile al V spazio, all'esterno dell'emiclaveare. Ivi si palpa, sollevante, alquanto più estesa del normale. Alla punta si palpa anche un lieve fremito diastolico. Alla percussione la punta si delimita dove si vede e si palpa, ed è spostabile con i cambiamenti di posizione. Il confine destro della ottusità cardiaca è a un dito e mezzo all'esterno della marginale D. dello sterno. Il margine superiore sinistro è al II spazio sulla parasternale S. Il confine S. è spostato a sinistra.

All'ascoltazione alla punta si nota ritmo di galoppo, per un tono aggiunto presistolico; I tono forte accompagnato da rumore; II tono debole accompagnato da soffio diastolico.

Sulla polmonare il II tono è udibile; non molto forte; vi si percepisce un soffio sistolico e uno diastolico.

Sull'aorta sono quasi scomparsi i toni, specie il II; si ode un breve soffio sistolico e uno diastolico prolungato, piuttosto aspro, in diminuendo: il soffio di va e viene è netto anche sul centrum cordis.

I vasi periferici sono pulsanti: il polso scoccante. Sulla femorale si ode il doppio rumore di Duroziez. Si palpa l'impulso dell'aorta al giugulo.

T. A.: Mx 140; Mn 65; Polso 120.

L'azione cardiaca è notevolmente concitata:

L'elettrocardiogramma fatto il 23 gennaio è ritmico, non mostra prevalenza di un ventricolo sull'altro (prevale R. su S. in tutte e tre le derivazioni). Non vi è allungamento dello spazio P. R. (che comprende 3-4/25 di secondo). Non vi è ampliamento nè deformazione del complesso ventricolare (vedi fig. 2).

Il 24 gennaio si nota su entrambi le basi polmonari posteriori riduzione di suono: a S. dall'angolo della scapola, a D. da un dito dall'angolo scapolare. Ottusità vertebrale dall'8° apofisi spinosa. Sulle basi il fremito è diminuito, il respiro soffiante, la voce caprizzante. La puntura esplorativa al VII spazio di S. dà esito a liquido citrino leggermente torbido, con Rivalta positiva, corpuscolato con numerosi granulociti neutrofili nel

sedimento; e numerose cellule di sfaldamento pleurali, non germi. Nei giorni successivi il versamento diminuisce a S. per aumentare invece a D.; il paziente deve stare in decubito semi-obbligato supino: Persiste sempre il ritmo di galoppo e lo stesso reperto ascoltatorio già descritto, meno chiaro data la frequenza (polso 120).

L'articolazione tibio-tarsica di S. è sempre dolente e leggermente tumefatta.

Una ulteriore conta dei granuli bianchi dà la cifra di 20.000 per mmc. Nelle urine si dimostra la presenza di scarsa albumina; non elementi patologici.

Il 24 gennaio, dopo due emoculture precedenti in brodo-ascite risultate sterili, si ha nella terza emocultura, dopo 48 ore, lo sviluppo di un diplococco gram-negativo con i caratteri del gonococco.

È pure positiva la reazione del glicogeno di Schultze sotto forma di granuli fini sparsi nel corpo cellulare dei granulociti. Sospesa la terapia salicilica con il 26 gennaio si inizia una terapia antigonococcica. Si inietta una fiala di siero per via endomuscolare — a scopo disensibilizzante — e nel giorno successivo si iniettano per venam 30 cmc. di siero antigonococcico e così pure nel giorno seguente senza alcun incidente. Il 29 gennaio il paziente ha modica epistassi. Con il 29 gennaio si inizia pure una terapia vaccinica specifica con 1 miliardo di germi e contemporaneamente si iniettano dei sali d'argento (argoflavina per venam). Così a giorni alterni si iniettano 30 cmc. di siero e vaccino a dosi crescenti fino a 4 miliardi ed argoflavina fino a 5 cmc. pro dose. Il 3 febbraio subito dopo l'iniezione di siero il paziente è stato colto da agitazione, tremore, seguiti da senso di calore. Perciò si sospende il trattamento siero terapico continuando solo il vaccino e l'argoflavina.

Le condizioni generali non risentono della terapia usata. Il paziente dice di sentirsi un po' meglio e meno dolente è la articolazione tibio-tarsica colpita: ma il pallore del paziente è intensissimo; il polso si mantiene sempre sui 120, celere, molle, ritmico; l'azione cardiaca è sempre molto concitata; il reperto palpatorio e ascoltatorio immutato. Il liquido pleurico a D. tende a crescere e nel limite superiore dell'ottusità si fa evidente qualche sfregamento. Insorge tosse piuttosto stizzosa, sopravvengono pure dolori lombari e al dorso così intensi da non lasciar riposare il paziente.

Il giorno 8 febbraio il paziente accusa diminuzione intensa del visus all'O. S. L'esame del fundus oculi a S. mette in evidenza una emorragia retinica a settore, da embolia dell'a. temporale superiore; qua e là inizio di organizzazione. Nell'O. D. si notano piccole chiazzette bianche in vicinanza della papilla.

Nelle prime ore del 10 febbraio insorge quasi improvvisamente affanno (frequenza 50) intenso che si accompagna ad espettorato rossastro; polso frequentissimo, molle. Poco dopo si ha l'obitus.

Autopsia (eseguita l'11 febbraio, fu solo possibile eseguire una autopsia parziale). (Prof. Guccione).

All'apertura della cavità addominale si osservano i visceri in posizione normale, presenza di liquido limpido nel cavo addominale, la milza appare aumentata di volume con aderenze. La cupola diaframmatica è abbassata a D. ove giunge all'8° spazio, a S. è nei limiti.

All'apertura del cavo toracico si osserva l'area cardiaca parzialmente scoperta, ingrandita. Polmone D. non aderente, e nel cavo corrispondente si nota la presenza di circa 1 litro di liquido limpido citrino. Il polmone S. è aderente per aderenze diffuse tenaci: nel cavo corrispondente si contiene liquido in minor quantità che a D. e in esso si rinvengono scarsi fiocchi di fibrina. Nel pericardio si contengono oltre 200 cmc. di liquido limpido.

Esaminando il cuore in situ esso appare aumentato di volume e con la punta che raggiunge il margine inferiore della V costa lungo l'ascellare anteriore. Si osservano macchie tendinee sul ventricolo D.; la punta è formata dal ventricolo di S. che si mostra globoso e contratto. L'aorta non si mostra ectasica.

All'apertura del ventricolo D. esso appare dilatato; non si rinvengono alterazioni alle valvole tricuspidali, polmonari, all'atrio destro e all'endocardio. Colonne ipertrofiche. Colorito del miocardio pallido. Lo spessore della parete ventricolare D. è di 7 mm.

Si fa la prova dell'acqua nelle valvole aortiche: l'acqua scende con grande velocità. Il ventricolo S. è notevolmente dilatato e il setto interventricolare fa prominenza verso il ventricolo D.

All'apertura del ventricolo S. si osserva che l'aorta non presenta lesioni arteriosclerotiche ma solo un accenno a degenerazione iniziale lipoide verso l'inizio delle due a, coronarie beanti. Colpiscono le gravi lesioni a carico delle valvole aortiche, sopratutto di quelle di D. e di S.; quella posteriore è risparmiata completamente (vedi fig. 3). Le semilunari di D. e di S. presentano delle grosse deposizioni trombotiche recenti e notevole distruzione dei veli valvolari. Sulla parete aortica che corrisponde al seno di Valsalva e immediatamente al di sotto dell'inizio della a. coronaria S. si notano piccole deposizioni trombotiche: altre lesioni del genere si trovano sulla pars membranacea del setto interventricolare. Nel resto la lesione ulcerosa lede profondamente l'endocardio parietale nel tratto sottostante alla valvola aortica D.

La parete ventricolare S. è enormemente dilatata; le colonne muscolari ipertrofiche ed appiattite. Lo spessore è di cm. 1,4; la consistenza è leggermente diminuita, il colorito è pallido con tendenza al giallastro (rigonfiamento torbido grasso).

Nella mitrale penetrano le punte di 3 dita; l'esame dei veli permette di notare modiche lesioni endocarditiche incipienti in corrispondenza del grande velo della mitrale, senza alcuna deformità del velo stesso.

Da ciò si può fare la diagnosi anatomica: endocardite aortica con deposizioni trombotiche e distruzione delle semilunari aortiche D. e S. insufficienza aortica; dilatazione e ipertrofia del ventricolo S.; endocardite del grande velo della mitrale; insufficienza relativa della stessa con modica ipertrofia del ventricolo D.; miocardio pallido con incipiente rigonfiamento torbido grasso.

Il peso del cuore è di gr. 425.

Il polmone D. è pallido; non presenta esternamente emorragie; le glandole dell'ilo sono tumefatte, edematose. Sulla faccia diaframmatica si nota un nodulo sottopleurico, fibroso del volume di una lenticchia che — in rapporto con una glandola calcificata dell'ilo — si interpreta come complesso primario di Ranke.

La pleura S. è ispessita e presenta molteplici aderenze connettivali. Il connettivo è edematoso, il polmone S. al taglio appare edematoso con i segni della stasi.

Il fegato è aumentato notevolmente di volume e ha qualche ispessimento sul peritoneo del lobo di D.; il margine è arrotondato. Il peso è di gr. 2300. Al taglio il parenchina si presenta grigiastro con disegno lobulare abbastanza evidente (fegato da stasi recente).

La milza è aumentata di volume con capsula tesa, parzialmente ispessita, di consistenza diminuita). Il peso è di gr. 370: i follicoli al taglio sono parzialmente visibili; i setti e le trabecole visibili. La polpa rossa è aumentata (tumore di milza acuto di modico grado).

Stomaco e vie biliari: nulla.

Pancreas in situ, non alterato.

Capsule surrenali non accresciute, non alterate.

I reni sono aumentati di volume e alquanto di consistenza (peso gr. 460). Si scapsulano facilmente, non emorragie. Non sono visibili le stellule venose. Il limite corticomidollare è netto. La corticale è un po' aumentata con disegno netto.

I glomeruli sono nettamente visibili. I reni hanno solo lesioni degenerative e disturbi di circolo.

Nel bacinetto: nulla.

Nulla di notevole sull'aorta.

Nulla di notevole nell'intestino, vescica, testicolo.

La prostata è ingrossata « in toto » tumefatta, con superficie liscia ed evidenti i lobuli glandolari piuttosto molli.

Esame istologico delle valvole aortiche: eseguite alcune sezioni frontali sulla valvola semilunare di D. in modo da comprendere sulle sezioni la base d'impianto della valvola, la valvola e le deposizioni trombotiche, e montate in celluidina, vennero colorate in parte con la doppia colorazione ematossilina-eosina, in parte con il metodo di Löffler, in parte con il Gram (violetto di genziana-eosina).

L'esame dei preparati dimostra che la superficie aortica della valvola si presenta inalterata e così pure la parete aortica. Sulla parete del ventricolo sottostante si osservano fibre muscolari ben distinte nella massima parte; solo in alcuni tratti si notano piccole zone di necrosi e zone di infiltrazione cellulare; ma trattasi di alterazioni prevalentemente degenerative del miocardio.

Sulla superficie valvolare si riscontrano deposizioni trombotiche quasi esclusivamente formate da fibrina con rari elementi cellulari; esse sono depositate su tessuto necrotico infiltrate in profondità da elementi cellulari (v. figura n. 4). Tale necrosi è molto estesa. Solo raramente si notano sulla superficie valvolare delle vegetazioni formate da neoformazioni di tessuto fibrillare. Nel tessuto necrotico si osservano grossi cocchi ora sparsi ora in accumuli (v. fig. n. 5).

Essi sono evidenti specie nei preparati colorati col Löffler e si dimostrano Gram-negativi nei preparati colorati col Gram. Dato il tempo decorso dall'autopsia alla preparazione dei preparati istologici — il cuore venne tenuto qualche giorno in formalina — e le conseguenti alterazioni avvenute, non si può con sicurezza riconoscere nei grossi occhi suddetti dei gonococchi, ma lo si può dedurre dai caratteri suesposti.

Dal punto di vista anatomopatologico è interessante il reperto nelle semilunari aortiche di grosse deposizioni trombotiche che hanno quasi distrutti e sostituiti i veli valvolari di D. e di S.; il velo valvolare posteriore era, come spesso è stato notato, del tutto indenne. Sono però stati descritti dei casi nei quali la lesione valvolare era limitata al solo velo posteriore (Lion, Levis Bruhl). Le lesioni valvolari erano a tipo misto ulceroso vegetante essendosi evoluto il processo di organizzazione simultaneamente al processo distruttivo come generalmente accade in queste forme. « Pendant qu'en un point des végétations se forment d'autres plus anciennes se ramolissent et se dégragègent par fibrinolyse, et les fragments en sont emportés par le torrent circulatoire (Sagot) ». Nel nostro caso un frammento dei trombi valvolari aveva provocato l'embolia dell'a. temporale superiore di sinistra.

La mitrale presentava delle lesioni iniziali.

Nelle sezioni delle deposizioni trombotiche valvolari (colorate con il metodo di Löffler e col metodo di Gram) vennero messi in evidenza i gonococchi.

L'aorta era del tutto indenne.

Da notarsi il reperto — non molto frequente nella sepsi gonococcica (Chiairo, Fournier, Mazza, Gujard) — del versamento pleurico bilaterale; oltre ai caratteri citologici dell'essudato sono stati caratteristici della pleurite gonococcica l'inizio brusco e la saltuarietà del decorso del versamento pleurico.

La prostata e le vescicole seminali erano notevolmente ingrossate, come già aveva permesso di rilevare l'esame digito-rettale in vita. Tale ricerca ha una notevole importanza e non si dovrebbe mai tralasciare nei casi sospetti, potendo il reperto di vescicole seminali tumefatte e dolenti — in rapporto con una blenorragia pregressa — confermare la natura e la porta d'ingresso dell'affezione setticemica nell'uomo.

Dal punto di vista clinico ha importanza il dato anamnestico della mitezza della blenorragia iniziale; l'uretrite s'era limitata a dare scarsissima secrezione con lievi disturbi subbiettivi, tanto che il p. non aveva annesso alcuna importanza alla sua affezione. La setticemia si è iniziata con angina e con localizzazioni articolari nella stessa guisa del reumatismo art. acuto o dei pseudi reumatismi art. infettivi con porta d'ingresso tonsillare. La prima localizzazione — nell'articolazione tibiotarsica di S. — si è manifestata a 8 giorni dall'uretrite; il dolore art. è diventato rapidamente intenso, il gonfiore modico con arrossamento della cute e con impotenza funzionale

Sfigmogramma (21-I-1929).

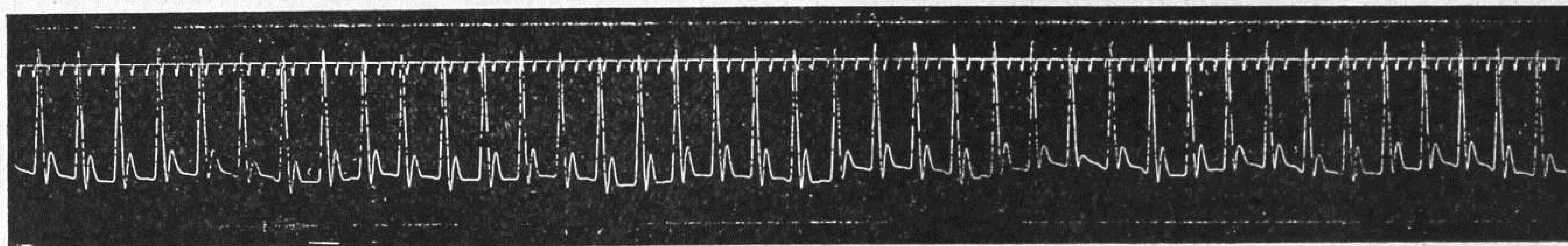


Fig. 1.

Mostra i caratteri del polso celere; rapidissima e cospicua ascesa dell'onda, seguita da rapidissima discesa, ed onda dicrota ben evidente. È regolare, cioè ritmico.

Elettrocardiogramma (23-I-1929).





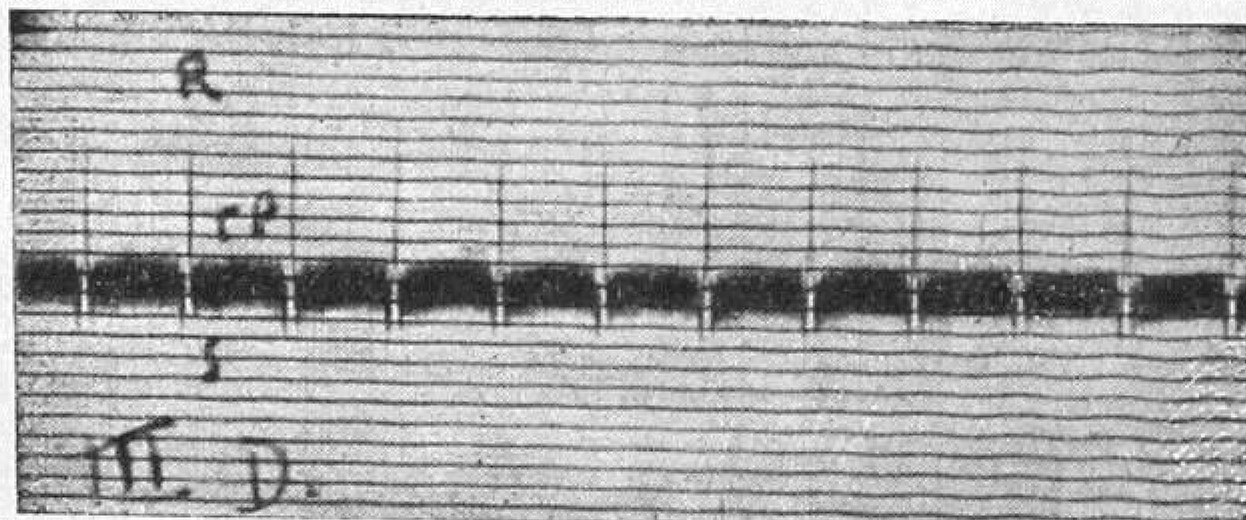


Fig. 2.

È ritmico. Non mostra prevalenza di un ventricolo (prevale R su S in tutte e tre le derivazioni). Non vi è allungamento dello spazio P-R (che comprende 3-4 venticinquesimi di secondo). Non vi è ampliamento o deformazione del complesso ventricolare, ciò che depone contro una miocardite. In molti punti il tracciato è irregolare per movimenti muscolari del paziente, che è ansioso, timoroso, e non sa dominarsi.

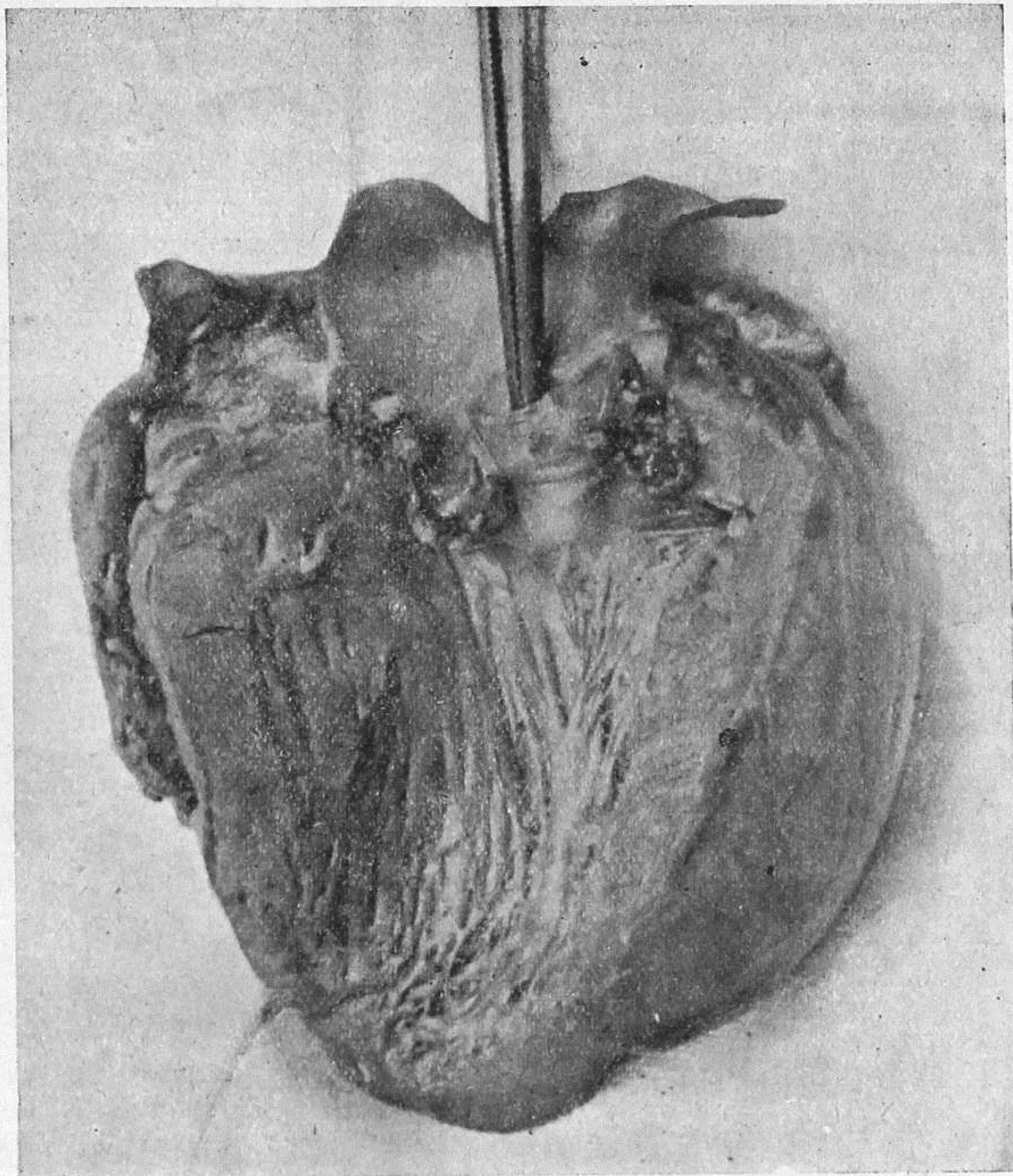


Fig. 3.



Fig. 4.

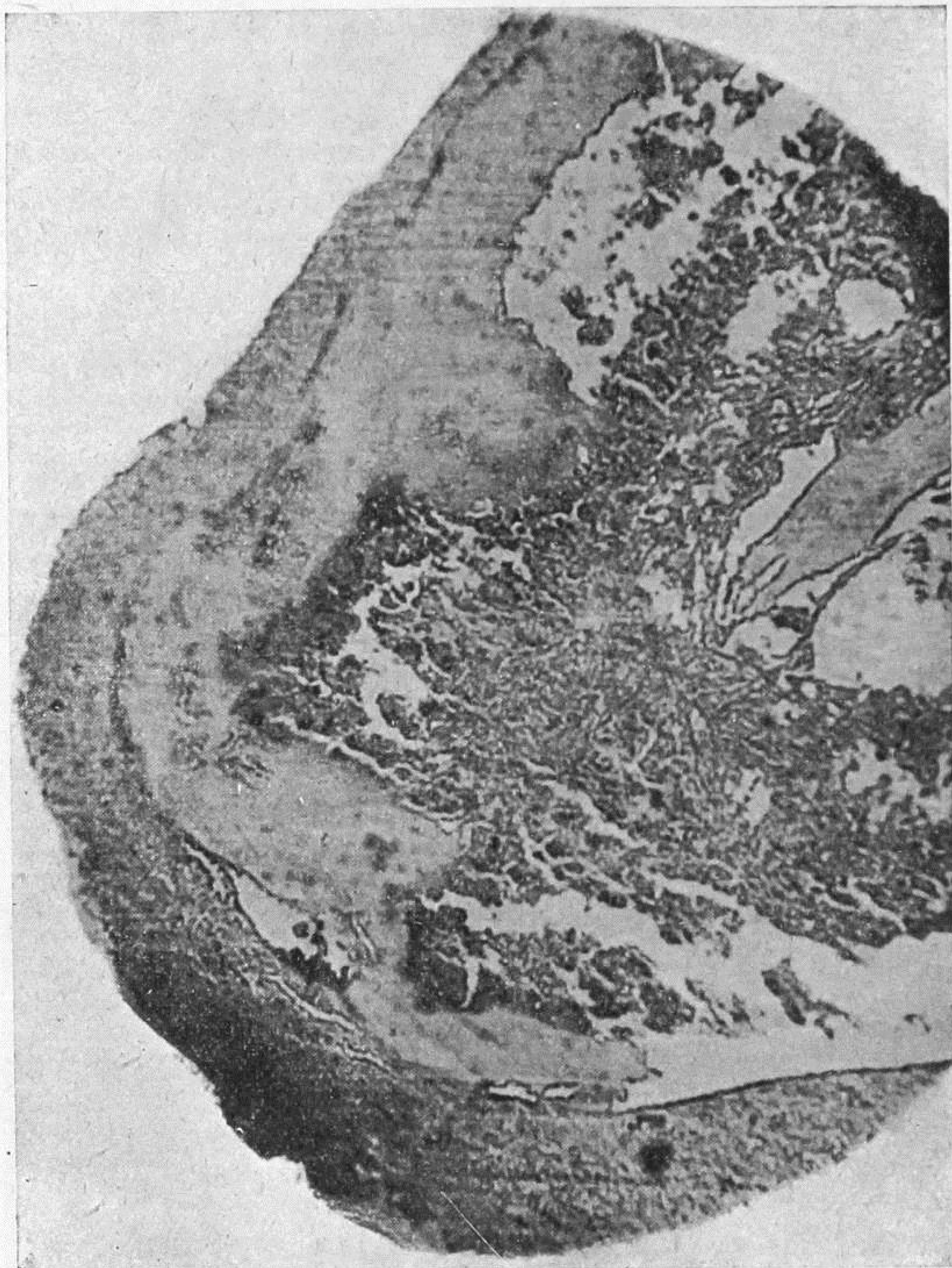


Fig. 5.

F. R.

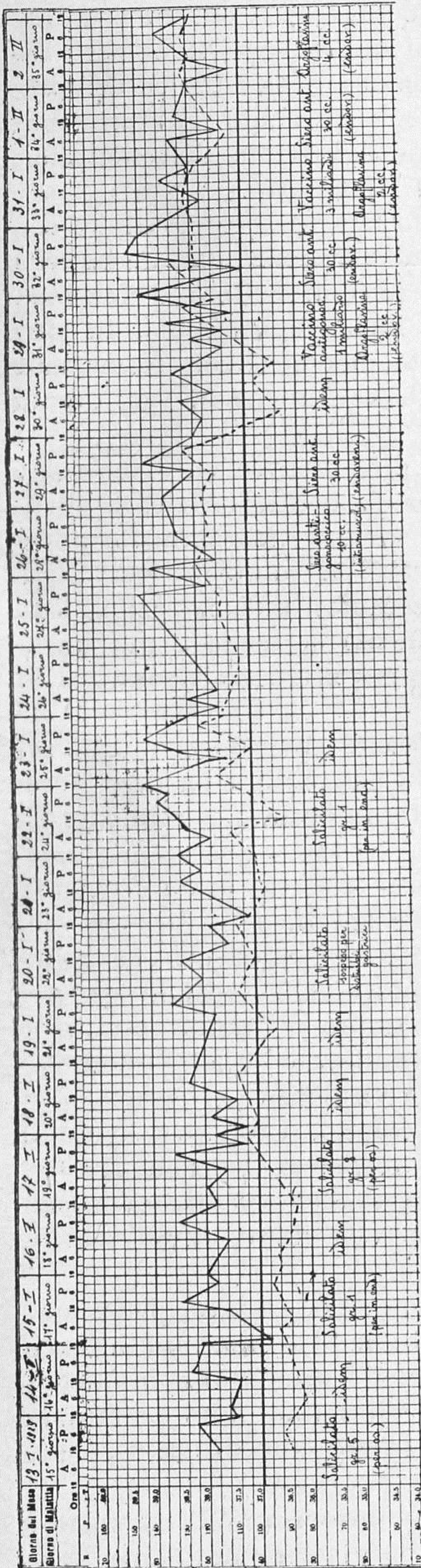


FIG. 6.

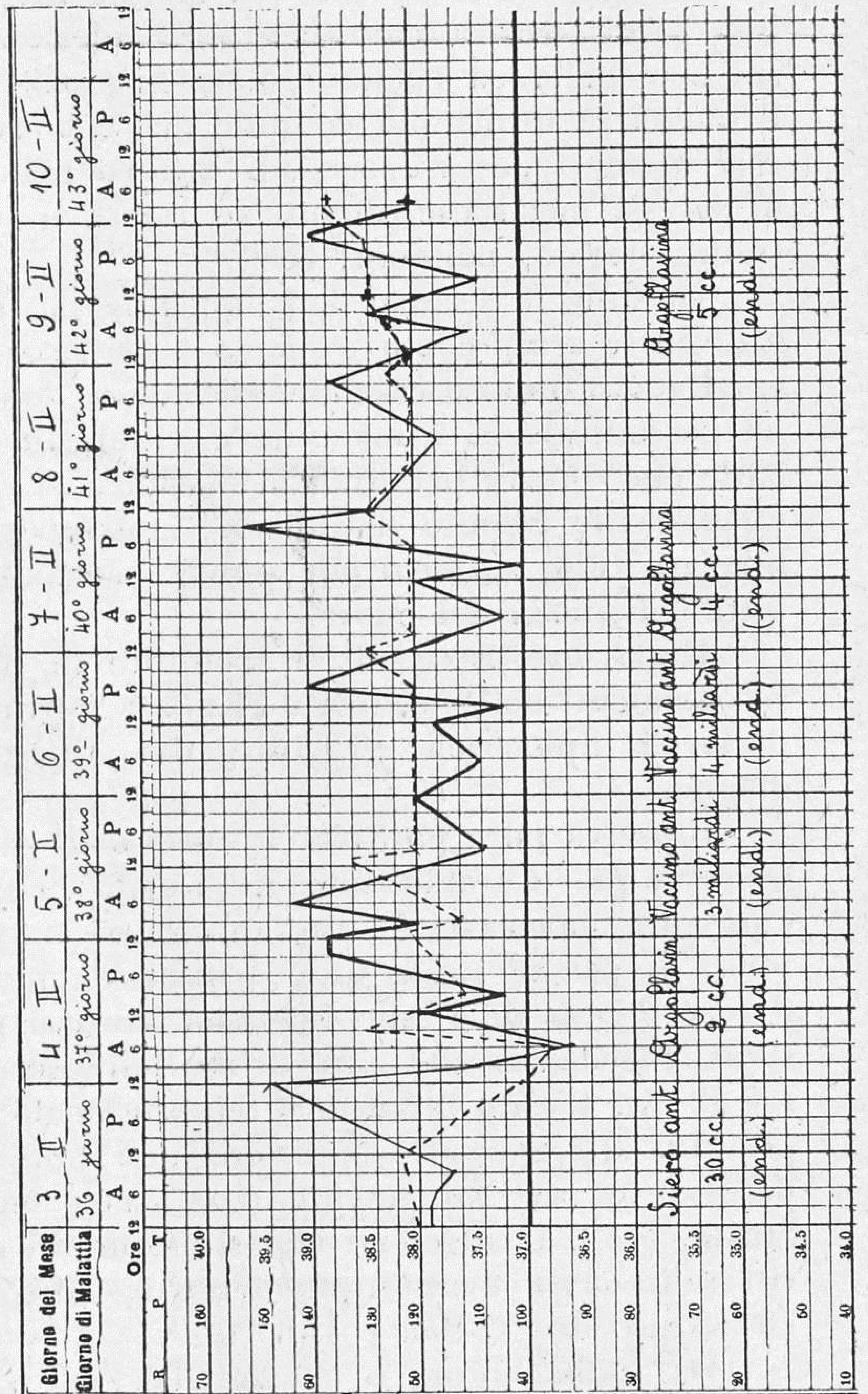


FIG. 7.

stabilitasi precocemente. In prosieguo vennero pure colpite altre articolazioni (del polso D., della spalla S.) ma in modo fugace; si ebbero pure dolori muscolari e vaghe nevralgie. A dominare il quadro persisteva però fisso ed immodificato l'impegno della art. tibiotarsica S. La fissità del processo nella 1ª localizzazione e la saltuarietà degli altri impegni articolari faceva escludere il reum. art. acuto, esclusione avvalorata dall'inefficacia dei preparati salicilici e poi dai dati forniti dal laboratorio.

La malattia si è svolta per circa 1 mese sotto la nostra osservazione con una forma settica con segni dell'infezione generale quali una accentuata splenomegalia ed epatomegalia; spiccati erano pure il pallore e l'astenia. È questa la forma più comune dell'endocardite blenorragica acuta. In altri casi la sepsi decorre con un quadro nettamente pioemico con formazione di accessi metastatici dovuti ad infarti e ad embolie settiche in vari organi (milza, fegato, polmoni, ecc.).

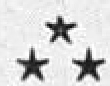
Durante il decorso della malattia possiamo dire di aver visto insorgere e divenire sempre più evidente e classico il quadro dell'insufficienza aortica. Da un rumore di soffio diastolico dolce ed alitante, inizialmente appena percettibile, si è man mano giunti ad ascoltare un soffio intenso, pigolante che durava per tutta la diastole, ed estrinsecantesi alla palpazione con un evidente fremito diastolico. Contemporaneamente si rendeva più sensibile un soffio sistolico alla punta. L'ortodiagramma mostrava l'aumento di tutti i diametri del cuore.

Dopo due precedenti emoculture in brodo-ascite eseguite con tutti gli accorgimenti della tecnica e risultate sterili, la 3ª emocultura ha dato il reperto di diplococchi gram-negativi. Questo dato impostava seriamente la diagnosi.

Riusciva pure positiva la prova di Schültze (ricerca del glicogeno). Quantunque il trattamento fosse stato nettamente specifico — siero e vaccini antigonococcici — unitamente al trattamento aspecifico con l'argoflavina, di per sè stessa utile e usata da molti autori nelle sepsi in genere, il nostro caso ebbe esito infausto. Trattasi però sempre di forme gravi, e le statistiche danno alte cifre di mortalità (Faure-Beaulieu 30 %; Débré et Paraf 42 %). L'esito infausto è sempre legato e alla virulenza del germe e sopratutto alle speciali condizioni dell'individuo colpito. Così si è avuto il decesso in casi largamente curati con terapia specifica (Benson, Dwyer, Smith, ecc.), mentre casi con sindrome di sepsi grave sono lentamente guariti senza aver avuto trattamento specifico (caso con ittero di Silvestrini, 1903; caso di Pauchet e Laporte).

Da molti autori è consigliata l'autovaccinoterapia (Bilger, Lebreton, Thomas, Withinpton, Lion, Nicoletti, ecc.), che sembra dia migliori risultati. Ma è difficile coltivare il gonococco che non si adatta ai comuni terreni di cultura ma preferisce dei terreni con albumina non denaturata (agar-ascite, ecc...); tanto più che di regola le prime emoculture riescono negative.

Così non sempre si fa in tempo ad avere l'autovaccino. E' da sperare che con miglioramenti della tecnica sia più facile rivelare prontamente la presenza del germe in circolo e così agire su di esso rapidamente e più efficacemente.



Rendo vive grazie al Chiar.mo Professore Agenore Zeri per avermi permesso tale pubblicazione.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce un caso di setticemia gonococcica con localizzazioni articolari, cardiache e pleuriche, con lesioni spiccate delle valvole aortiche e con reperti batteriologici e istologici positivi.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. Bull. R. Accademia Medica di Roma, luglio 1922.

AVERLANT. *Gonococcémie et vaccination antigonococcique.* Gaz. des praticiens, 1921.

BARDELLION. *Vaccination antigonococcique.* XX Congr. Franç. d'urologie, 1921.

BENSON. *Rélation d'un cas d'endocardite gonococcique.* Journ. of the Am. med. Ass. 1918

BILGER. *Traitement de la blénorragie par la vaccination et par l'auto-vaccination.* Thèse de Strasbourg, 1923.

BLOCH et HEBERT. *Fièvre pseudopalustre gonococcémique.* Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1920.

CHEVREL. *Septicémie gonococcique.* Progrès médical, 1912.

COSTA. *Traitemen tdes arthrites blénorragiques aigües.* Bull. et Mém. de la Société de Chirurgie, 1921.

DEBRÉ et PARAF. *Article, gonococcémie.* Nouveau Traité de Médec., 1922. (Baillière).

DWYER. *Endocardite maligne.* Journ. of the Amer. med. Ass., 1920.

FAURE-EBAULIEU. *La septicémie gonococcique.* Thèse de Paris, 1906.

FORTIN. *La septicémie gonococcique essentielle.* Ibid., 1913.

GOY. *L'infection générale par le gonocoque.* Ibid., 1917.

HAMME. *Ein Fall von Gonokämie beim Neugeborenen. Geb.*, 1909.

HAWAS. *Two cases of gonorrhoceal rheumatism with specific bacterium in the blood.* Boston medical, 1894.

HOCHEINSEN. *Ein Fall von Gonokokkämie bei einen Saugling.* Arch. f. Gyn., 1906.

KRAUSE. *Zwei Fälle von Gonokokkensepsis.* Berl. Klin. Woch., 1904.

FANET. *Considérations sur la vaccination gonococcique.* Soc. Franç. d'urologie, 1912.

LEBRETON. *L'auto-vaccination dans la blénorragie.* XXI Congr. Franç. d'urologie, 1921.

LEFEBVRE. *Un cas de septicémie gonococcique mortal.* Lyon Médical, 1919.

LEMIERRE et FAURE-BEAULIEU. *Septicémie gonococcique.* Ann. des Hôp., 1906.

LION et LEWIS-BRUHL. *Un cas d'endocardite infectieuse gonococcique.* Arch. des maladies du coeur, 1922.

LUCAS. *L'endocardite blénorragique.* Thèse de Paris, 1910.

MASSINI. *Ueber gonokokkosepsis.* Zeitschr. f. Klin. Medizin, 1916.

NICOLETTI. *Cultura del gonococco.* Bollettino dell'I. S. T. M., 1928.

OETTINGER, MARIE et MERANCÉ. *Septicémie gonococcique essentielle.* Bull. et Mém. de la Soc. des Hôpitaux de Paris, 1910.

PAUCHET et LA PORTE. *Un caso di reumatismo blenorragico guarito con sali d'argento e proteinoterapia.* Soc. de Méd. de Paris, 1928.

PAULSEN. *Ein Fall von gonokokkischen Gelenk, etc.* Münch. Med., 1900.

POUSSIN. *La septicémie puerpérale gonococcique.* Thèse de Paris, 1918.

PROCHSKA. *Ueber die gonocchoischen Allgemeine. Infektionen.* Arch. f. path. An., t. 164

RENAULT. *Le complicazioni cardio-vascolari della blenorragia.* Journ. des pratic., 1921.

SACQUÉPÉE. *Septicémie gonococcique.* Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1922.

SAGOT. *L'endocardite gonococcique.* Thèse de Paris, 1920.

SCHWAS. *Blénorrhagie généralisée chez une petite fille.* Arch. de méd. des enf., 1914.

SMITH. *Endocardite gonococcique.* Am. Journ. of the med. Sciences, 1921.

TAPIE et RISER. *Septicémie gonococcique à type de fièvre intermittente.* Bull. et Mém. de la Soc. des hôpitaux de Paris, 1922.
THAYER. *On gonoccheal septicemic and endocardite.* Amer. Journ. of med. Scienc., 1908.
THAYER et BLUNER. *Endocardite ulcéreuse blénorragique.* Arch. de Méd. exp., 1898.
THAYER et LENIAR. *A case of gonorrheal septicemia.* The Journ. exp. medicine, 1899.
THEVENAT et MICHEL. *Un cas de septicémie hémorragique blénorragique.* Prov. médicale, 1912.
THOMAS. *Artrite gonococcica.* Journ. of the Amer. medical, 1928.
TRENTI. *Contributo alla setticemia gonococcica.* Bull. Acc. Med. di Roma, maggio 1924.
VIGOT. *L'endocardite gonococcique.* Année médicale de Caen, 1920.
WIDAL et MAY. *Un cas d'ictère infectieux à gonococciques.* Bull. et Mém. de la Société des hôpitaux de Paris, 1920.
WITHINPTON. *A case of malignant endocarditis.* Boston med. a. Ch. Journal, 1924.
WYNN. *General gonococceal infection.* The Lancet, 1908.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITA DI ROMA
Direttore: A. DIONISI.

Sull'anatomia patologica del favismo

per il dott. F. GUCCIONE, L. D., aiuto.

Se si dà una scorsa alla letteratura del favismo è facile convincersi che questa speciale malattia è stata compiutamente studiata sotto l'aspetto clinico ed etiologico; che sono molto progredite le indagini rispetto alla patogenesi; che le osservazioni anatomo-patologiche sono estremamente scarse, circostanza questa che giustifica la presente nota.

Conosciuto fin dai tempi più remoti il favismo clinicamente è stato studiato da numerosi osservatori italiani così che oggi può ritenersi una sindrome morbosa ben definita caratterizzata da anemia acuta febbrile, ittero, emoglobinuria, tumore di milza e a volte di fegato, disturbi nervosi e gastro-intestinali, questi ultimi particolarmente gravi nei bambini.

In casi di media gravità può aversi solo bilirubinuria o urobilinuria, in altri ematuria.

Secondo Grandi, sia pure eccezionalmente, il tumore di milza può mancare. Di notevole interesse è il reperto del sangue caratterizzato da eritrolisi, nei casi gravi così intensa che il numero dei globuli rossi scende al di sotto di un milione; nel nostro paziente era di 680.000. Morfologicamente si nota anisocitosi e poichilocitosi e come indice di una intensa reazione midollare presenza di megaloblasti, megalociti, eritroblasti, globuli rossi policromatofili, con granulazioni azzurrofile e con reazione granulo-filamentosa. La resistenza globulare per alcuni sarebbe aumentata, per altri normale o diminuita.

Sebbene in alcuni casi faccia difetto tuttavia può ritenersi costante una leucocitosi più o meno spiccata con deciso aumento dei mononucleati; Gasbarrini e Filia avrebbero trovato un aumento dei grossi mononucleati; Macciotta dei medi e piccoli e sostiene che la piccolezza è in rapporto con la minore età del paziente e con la gravità del processo.

E' stata anche richiamata l'attenzione sul reperto di cellule di Rieder e di Türk.

Macciotta quasi costantemente ha notato un aumento considerevole degli eosinofili, fatto questo negato da autori come Gasbarrini, Filia, Zoja, e la presenza di grosse cellule mononucleate basofile che paragona a quelle analoghe della leucemia acuta con certe forme della quale, astraendo dalla transitorietà, identifica il reperto ematologico.

Incerto è il reperto delle piastrine: per alcuni il loro numero resterebbe invariato, per altri sarebbe aumentato.

Gli AA., specialmente Lotti, Puxeddu, Macciotta, hanno studiato il comportamento dello zucchero, della colesterina e dei sali del sangue, argomento questo per il quale rimando ai lavori originali.

Riferendosi al decorso Gasbarrini distingue forme abortive, miti, gravi, gravissime più frequenti nei bambini che conducono a morte nelle 24 ore o al più in due tre giorni, forme emorragiche sempre mortali, ma molto rare.

La malattia, come risulta dai dati statistici di Fermi, è diffusa a gran parte della Sardegna, meno in Sicilia e nell'Italia meridionale; casi sporadici sono stati descritti in provincia di Roma (es.: casi Girotti, De Camillis, Borruso), di Pisa e di Mantova.

In altre parti d'Italia e all'estero pare che sia sconosciuta per quanto De Semo, citato da Gasbarrini, riferisca di averne osservato un caso a Corfù.

Come il popolo aveva intuito e come hanno successivamente confermato le ricerche scientifiche la speciale sindrome è in rapporto con la inalazione del profumo dei fiori di fave e con la ingestione di fave verdi, più crude che cotte, eccezionalmente secche come nel caso Lunghetti.

Bernabei in proposito rileva che i predisposti con l'uso di fave secche ordinariamente hanno solo disturbi gastro-enterici più che un vero favismo. Stando ai dati statistici di Gasbarrini il maggior pericolo è rappresentato dalla ingestione delle fave: su 1211 pazienti ben 752 si erano ammalati in tal modo. È assodato per altro che per alcuni soggetti basta passare in un campo di fave in fioritura per avere un attacco di favismo, circostanza questa constatata personalmente in una donna in Sicilia (Alia).

La morbilità, secondo Fermi e Macciotta sarebbe del 5,17 per mille, la mortalità dell'8-10 %.

Fin dalle prime osservazioni gli AA. si sono preoccupati dei problemi inerenti alla patogenesi; in proposito sono state sostenute tre teorie: infettiva, tossica, anafilattica.

Contro il concetto della natura infettiva della malattia, sostenuta da Lusena e da pochi altri, depone il fatto che può aversi con fave fresche sottoposte a lunga cottura e l'assenza di una vera incubazione: la malattia per inalazione insorge dopo due, sei ore; per ingestione dopo un giorno, due, tre al più.

I fautori della teoria tossica, enunziata per primo da Montano, si fondano sulla circostanza che si osserva solo nel periodo che va dalla fioritura alla maturazione delle fave (due mesi) e soprattutto sulla grande somiglianza con altre intossicazioni vegetali, come quella da ginestra, ciclamen, cassia, ecc., nelle quali, al pari che nel favismo, si ha emoglobinuria, ittero, febbre (Fermi).

I sostenitori della teoria anafilattica, la quale raccoglie sempre più il consenso degli studiosi, rilevano che col concetto di una intossicazione non si spiega nè il perchè viene colpito un così scarso numero di soggetti, nè la grande sproporzione tra la quantità minima di fave ingerite e la imponenza della emolisi, nè la rapidità con cui si dileguano i sintomi.

Numerosi i tentativi sperimentali; tra questi ricordo:

Bernabei con estratto acquoso di fave fresche e secche, inoculato per via sottocutanea o endovenosa in conigli e cavie, vide insorgere disturbi gravi caratterizzati da anemia, polipnea, tremori, miosi, convulsioni, seguite quasi sempre da morte.

Fermi con distillato di fiori di fave, somministrato per via sottocutanea o endovenosa, o per inalazione, in cavie, conigli, cani, rane, ratti bianchi, pervenne a risultati analoghi; in nessun caso ottenne un quadro simile al favismo.

Per Frongia l'estratto di fave avrebbe un'azione emolizzante parziale sui globuli rossi dei fabici, meno o in scarsissima misura sui globuli rossi di soggetti sani o malarici, onde conclude che il favismo costituisce una intossicazione alimentare particolarmente grave nei bambini.

Lo stesso autore avrebbe dimostrato che il siero di sangue dei fabici in vitro non ha azione emolitica sui globuli rossi dei fabici e tanto meno su quello dei sani. Estraendo invece le emolisine dai globuli rossi dei fabici col metodo di De Blasi l'estratto acquoso ridotto in soluzione fisiologica avrebbe un'azione emolitica sia sui globuli rossi dei fabici che dei sani, il che a suo dire dimostrerebbe che nel sangue dei fabici vi sono sostanze emolitiche — iso ed autoemolisine — di fronte alle quali i globuli rossi non mostrano una eguale resistenza.

Gasbarrini iniettando nelle vene di un coniglio siero di sangue inattivato di un fabico vide insorgere emoglobinúria con grave distruzione di globuli rossi e leucocitosi, fatto questo non riscontrato in un animale di controllo inoculato con siero di sangue inattivato appartenente a un fabico già guarito. Il fenomeno, per quanto importante merita, a dire dello stesso autore, ulteriore conferma.

Notevole il contributo sperimentale di Lotti, Manai, Puxeddu.

I due primi AA. con iniezioni endovenose di estratti di fave o di fagiuoli videro morire i conigli per emoglobinuria, eccezionalmente per convulsioni generalizzate. Poterono inoltre osservare che l'estratto di fave in vitro determina una forte agglutinazione dei globuli rossi, mai emolisi (scoc anafilattico di Kopaczewsky).

Questo risultato, assieme all'altro dato che nei conigli, senza preventiva sensibilizzazione, si provoca una crisi emoclasica con iniezione endovenosa di estratto di fave, ha permesso ai summenzionati AA. di soste-

nere il concetto che si tratta non già di uno scoc anafilattico nel senso stretto della parola, ma colloidoclasico.

Con altre esperienze poterono dimostrare che il potere anafilattogeno è spiccato nei fiori, si attenua fino a scomparire nelle fave secche i cui estratti invece hanno una sicura azione emolitica negli animali viventi, proprietà che manca nei fiori (al più si ha urobilinuria) che danno solo manifestazioni di eccitamento, come era stato già rilevato in precedenti esperienze da Fermi.

Le due proprietà si rinvengono nelle fave verdi.

In definitiva con estratti di fave secche ottennero uno scoc colloidoclasico (emoglobinuria), con estratti di fiori lo scoc anafilattico tipico che insorge in animali fortemente sensibilizzati ed è notevole il rilievo che i conigli preparati con succo di fiore si trovano in istato anafilattico non solo verso il proprio antigene, ma anche verso gli estratti di fave secche e fagiuoli iniettati a piccole dosi.

Lo stato anafilattico sarebbe passivamente trasportabile in animali normali. Di recente Manai sarebbe riuscito a ottenere la sensibilizzazione con estratti di fave somministrati per via orale.

In successive ricerche Lotti e Puxeddu avrebbero trovato uno spostamento del PH verso l'alcalinità il che accorderebbe con le idee di Mendeleef il quale con esperienze in vitro avrebbe dimostrato che le sostanze eterogenee provocano una emolisi quando si ha una modificazione del PH verso unà maggiore alcalinità.

Questi ed altri dati rilevati dai summenzionati AA., per i quali rimando ai lavori originali, costituiscono indiscutibilmente un forte appoggio in favore della teoria anafilattica, nè valgono a sminuirne la importanza l'obbiezione che lo scoc proteico è stato ottenuto anche con estratti di fagiuoli secchi che i fabici possono mangiare impunemente, e ancora le critiche mosse dal Borruso relativamente allo spostamento del PH verso l'alcalinità. Questo autore afferma che se molti fatti inducono a pensare a fenomeni anafilattici manca tuttavia ancora una sicura dimostrazione sperimentale per il che non si può negare un'azione direttamente tossica.

Macciotta a sostegno della teoria anafilattica adduce tra l'altro l'inversione del quoziente proteico sicuramente rilevato in un caso, lo squilibrio fisico chimico del sangue, e perciò dell'organismo, dovuto alla variazione dei componenti minerali, l'eosinofilia sia generale che locale per quanto questa non sia specifica dell'anafilassi.

Pesci sostiene che nel favismo più che di una vera reazione anafilattica si tratti di reazione anafilattoide comune a tutti gli estratti proteici e come tali interpreta i risultati sperimentali di Bernabei e di Fermi.

Più oltre afferma che la differenza tra lo scoc anafilattico vero e quello da favismo sarebbe rappresentato solo dal fatto che nel primo la flocculazione avviene nei colloidi del plasma e dei tessuti, nel secondo nei globuli rossi sensibilizzati onde la emolisi scarsa nel primo caso, prevalente nel secondo.

Rondoni scrive che la prima impressione che si ha è quella della esistenza di un veleno nel materiale alimentare, ma che però vi sono dei fatti che inducono ad ammettere una certa idiosincrasia individuale per il che

si sarebbe indotti a considerare il favismo con le debite riserve come l'espressione di una anafilassi alimentare.

Cesaris Demel ascrive decisamente il favismo tra le forme di anafilassi alimentare e rileva che in esso si hanno bensì alcune delle manifestazioni della crisi emoclasica, come l'ipotensione, la variazione della formula leucocitaria, ma manca la piastrinopenia ed è esagerata la eritrolisi che non è nettamente dimostrabile in tutte le crisi emoclasiche.

Un ultimo argomento in favore della teoria anafilattica è fornito dalla esistenza di una disposizione individuale concordemente ammessa dagli AA. essendo noto che per l'anafilassi in genere si riconosce una predisposizione, per alcuni basata su fattori costituzionali, per altri condizionati.

Già Montano, pur ammettendo la esistenza di un principio chimico-tossico nelle fave, sosteneva che questo agiva in soggetti predisposti per idiosincrasia od ereditarietà, anzi rilevava che in quest'ultima evenienza i soggetti colpiti si ammalano più gravemente.

Gli AA. successivi hanno dato peso agli stati anemici, neuropatici, al linfatismo; Lotti e Manai ammettono uno stato di ipervagotonismo che notoriamente si connette col linfatismo ed ha una parte importante nel meccanismo delle manifestazioni anafilattiche (De Waele, S. H. Smith, Biedl, Kraus). Il fatto poi che in molti soggetti si trova nell'anamnesi familiare la esistenza di altri casi di favismo fa pensare a Macciotta che possa venire trasmesso dalla madre ai figli uno stato di allergia congenita Fermi precisa che nel 20 % dei casi è dimostrabile la ereditarietà.

Lo stesso Macciotta partendo dalla nozione che la milza ha una grande importanza nei processi emolitici pensa che possa preesistere uno stato irritativo funzionale di detto organo provocato da fattori vari, il quale per il sopravvenire di una causa forse anafilattica favorisce la crisi emolitica. Con ciò egli troverebbe una spiegazione del perchè in Sardegna la malattia è più frequente nelle zone maggiormente colpite dalla malaria pur essendo escluso qualsiasi rapporto diretto tra malaria e favismo come lo è rispetto alla lues e alla tubercolosi.

Esperienze preliminari dello stesso autore su conigli normali e smilzati trattati con estratti di fave confermerebbero tali ipotesi.

Di fronte a una così grande copia di osservazioni cliniche e di dati sperimentali, per maggiori dettagli sui quali rimando ai lavori di Fermi, Bernabei, Gasbarrini, Zoja, ecc., la casistica anatomo-patologica offre solo il contributo di due osservazioni: una parziale di Gasbarrini, l'altra di Lunghetti che ne ha fatto oggetto di uno studio accuratissimo.

Su questi due lavori, ad evitare inutili ripetizioni, ritorneremo estesamente più oltre.

Nel presente caso trattasi di un bambino. B. Iorio, di anni sei, il quale entrato in clinica il giorno 11-5-1929 moriva il 12 dello stesso mese.

I genitori sono viventi e sani: il padre a 12 anni soffrì di malaria, nega lues; la madre ebbe tre gravidanze a termine e nessuno aborto.

Dei figli il primo e il terzo morirono poco dopo la nascita per malattia a decorso molto rapido caratterizzata principalmente da colorito itterico della pelle e convulsioni; il medico curante disse trattarsi di morbo di Winkel.

Il paziente, secondogenito nato a termine da parto regolare, ebbe allattamento materno. Normale la dentizione e i primi atti fisiologici. A due anni ebbe enterite guarita con opportune cure dopo circa un mese. In seguito ebbe frequenti tonsilliti tanto che fu sottoposto ad esportazione di vegetazioni adenoidi; dopo tale intervento non ebbe più a soffrirne.

È stato sempre pallido, piuttosto debole, di scarso appetito; da quando ebbe l'enterite le funzioni intestinali si compivano non perfettamente bene soffrendo di stitichezza.

Sardo di origine, da anni viveva con la famiglia a Roma.

E assodato che tutti i giorni soleva recarsi in un orto attiguo alla casa ove erano seminate delle fave così che aveva l'opportunità di mangiarne; pare che il giorno 8 ne abbia ingerito una quantità superiore a quella degli altri giorni.

Il 9 i genitori notarono nel bambino, che da poco aveva finito di mangiare, un rapido progressivo pallore; ciò malgrado nel pomeriggio continuò a giuocare come di consueto. La notte successiva ebbe febbre a 38 non preceduta da brivido. Al mattino accusò dolori localizzati specialmente alla metà destra dell'addome accompagnati da vomito biliare. I dolori, a carattere accessuale della durata di 5 minuti, erano molto intensi; alle 14 cessarono completamente. Il pallore della cute e delle mucose si fece sempre più intenso; le urine diventarono di colore rosso sangue; le feci emesse in seguito a un clistere erano piuttosto chiare. La temperatura si mantenne sempre sui 38.

Il paziente con segni di intensa prostrazione generale giaceva sul letto muto e assopito.

Persistendo gravi le condizioni il giorno 11 fu ricoverato in clinica medica.

Es. obb.: Condizioni gravissime, intensamente pallido e sub-itterico; coscienza obnubilata, respiro frequente, superficiale, polso filiforme, frequentissimo (140). Un rapido esame non dimostrò nulla a carico dell'apparato respiratorio e circolatorio; l'addome era trattabile.

L'esame del sangue dimostrò: gl. rossi 680.000, bianchi 25.000; Hb. 10. Valore globulare 0,75. Non fu eseguita la formula leucocitaria; la ricerca di parassiti malarici fu negativa.

La temperatura si mantenne sempre sui 38.

La mattina del giorno seguente alla ore 11 cessava di vivere. Diagnosi clinica: emoglobinuria da favismo.

L'autopsia fu da me eseguita il giorno 13 alle ore 9.

All'esame esterno si notò ittero modico della cute e delle mucose visibili; stato di nutrizione scadente; conformazione scheletrica regolare; rigidità cadaverica parzialmente scomparsa; addome pianeggiante; non emorragie sottocutanee; palpabili le linfoglandole ascellari e inguinali.

La teca cranica di tipo intermedio tra il brachi- e dolicocefalo presenta: suture saldate, tavolati sottili, diploe pallide con lieve tinta itterica.

La dura madre è tesa, ma senza particolari alterazioni; i seni quasi vuoti di sangue.

L'aracnoide è di aspetto normale; il liquor negli spazî subaracnoidali è scarso, limpido, lievemente itterico; i vasi della pia vuoti di sangue. Le circonvoluzioni sono appiattite. Negativo l'esame dei vasi, dei nervi e delle cisterne della base. A carico della sostanza cerebrale e cerebellare si nota edema ed anemia intensa; i ventricoli laterali sono dilatati; nessun'altra particolare alterazione a carico del cervello, cervelletto, ponte bulbo, midollo spinale.

Scarso il pannicolo adiposo, i muscoli della parete toracica e addominale alquanto pallidi.

All'ispezione della cavità addominale si nota: aumento di volume della milza, lieve meteorismo delle anse intestinali, glandole mesenteriche grosse, ma senza apprezzabili modificazioni; la cupola diaframmatica nei limiti ordinari.

Non si nota rosario rachitico.

All'apertura della cavità toracica l'aia cardiaca appare libera, i polmoni non presentano aderenze; nei cavi pleurici si contiene scarsa quantità di liquido limpido, lievemente itterico.

Colpisce l'estremo pallore del timo; peso gr. 28. Nel cavo pericardico scarsa quan-

tità di liquido citrino, limpido; nessuna alterazione a carico del foglietto parietale del pericardio stesso.

Il cuore è aumentato di volume, specie a carico del ventricolo destro; la punta è fatta dai due ventricoli; qualche emorragia sottoepicardica sulla parete posteriore del ventricolo sinistro; l'aorta è alquanto ristretta; il forame di Botallo è chiuso; peso del cuore gr. 120.

L'esame dei veli valvolari, dell'endocardio è negativo; il forame ovale è chiuso. Il miocardio appare tipicamente degenerato in grasso. Nella prima porzione dell'aorta e nelle coronarie nessuna alterazione.

Nei polmoni si nota edema dei lobi inferiori, enfisema vicario dei superiori; la mucosa dei bronchi è tumida, arrossata; le glandole degli ili non mostrano alcun segno di lesioni tubercolari o di altra natura.

La milza pesa gr. 120; la capsula è sottile, tesa. Alla sezione di taglio i follicoli sono scarsamente visibili, la polpa rossa è nettamente aumentata, ricca di sangue; qua e là aree pallide si alternano con aree rosse intense; i setti e le trabecole non sono visibili.

Il fegato pesa gr. 670, la capsula è liscia trasparente, i margini sono alquanto arrotondati, la consistenza è diminuita. Netto il disegno dei lobuli epatici all'esame della superficie di taglio; lievi segni di stasi; manifesti segni di steatosi. A carico della cistifellea e delle vie biliari che sono perfettamente libere nulla di particolare; la bile è piuttosto densa.

I reni pesano gr. 160; la capsula fibrosa è di aspetto normale e si asporta facilmente; nessuna emorragia sulla superficie esterna. All'esame della superficie di taglio la midollare si presenta di colorito grigio, solo in qualche tratto si nota la presenza di strisce nerastre com'è dei reni emoglobinurici; la corticale ha una tinta rosso vinosa ed è nettamente distinta dalla midollare; il suo spessore è di poco aumentato; i raggi midollari sono tumidi, a volte confluenti tra loro, ma il disegno è sempre conservato; i glomeruli non presentano alcuna alterazione apprezzabile. Nelle pelvi e negli ureteri, nella vescica e nell'uretra nessuna alterazione; la vescica è sovraripiena di urina limpida a tinta ematica.

Nessuna alterazione apprezzabile a carico del pancreas (gr. 40), delle surrenali (gr. 7), dei testicoli.

All'esame delle prime vie aeree e digerenti colpisce lo sviluppo considerevole dell'arco linfatico di Waldeyer; negativo l'esame dell'esofago, della laringe e della trachea.

La tiroide pesa gr. 18 ed è di aspetto normale.

La mucosa dello stomaco, del duodeno e della porzione alta del digiuno è tumida e ricoperta di muco, nel tratto intestinale tinto da bile; nel tenue colpisce lo sviluppo insolito delle placche di Payer e nessun'altra alterazione; del tutto negativo l'esame del grosso intestino, del retto e dell'appendice. L'aorta non presenta alterazioni. Il midollo delle costole e del femore è rosso intenso.

Diagnosi anatomica: emoglobinuria da favismo accompagnata da ittero, anemia grave universale, tumore di milza, degenerazione grassa del cuore e del fegato, edema cerebrale.

Reperto istologico: *cervello*: l'esame dei preparati prelevati da vari punti del cervello dimostra: rarefazione degli elementi dipendente specialmente dall'edema già rilevato macroscopicamente. Notevole la diffusa frammentazione del tigroide che si riduce in finissimi granuli, specie verso la periferia, tanto in corrispondenza dei prolungamenti protoplasmatici come dell'assone; tale alterazione è particolarmente spiccata nel dominio delle grosse cellule piramidali della corteccia, anzi in alcune di esse è completamente scomparso; in altre la membrana nucleare è fortemente ispessita per infiltrazione di granuli del corpo tigroide (*fig.* 1). In questi casi le cellule satelliti appaiono più vicine al corpo cellulare e a volte se ne vedono alcune lungo il prolungamento assonico. I capillari cerebrali mostrano spiccato rigonfiamento dell'endotelio e accumulo nel loro lume di leuco- e linfociti.

In preparati col metodo di Herxheimer non si rileva alcun accenno a degenerazione grassa delle cellule nervose; del pari negativo è lo studio della glia in preparati allestiti secondo le tecniche di Holzer, Cajal (cloruro-oro), Alzheimer. In conclusione alte-

razioni delle cellule nervose, dimostrate dalla scomparsa del tigroide e dalla scomposizione in fini granuli e dalla infiltrazione della membrana nucleare, costituisce l'alterazione della sostanza nervosa; appena accennata la neuronofagia.

Un fatto degno di rilievo è rappresentato dalla presenza d'infiltrati linfocitari nell'avventizia dei vasi meningei e l'accumulo nel loro lume, oltre che di leucociti a nucleo polimorfo e di linfociti, di numerosissimi eosinofili, i quali ultimi sono anche presenti in alcuni capillari della corteccia cerebrale.

Nel midollo, nel cervelletto, nell'epifisi e nell'ipofisi nulla di particolare.

Cuore: L'aspetto macroscopico del *cor tigratum* viene pienamente giustificato dal reperto istologico di finissimi granuli nel sarcoplasma delle fibro-cellule muscolari. La striatura trasversa è ben conservata nei tratti di deposizione dei granuli quando però questi non sono molto numerosi nel qual caso si rende poco manifesta.

I nuclei delle fibrocellule sono ben conservati, a volte picnotici. I granuli per quanto di varia grandezza sono sempre piccolissimi In alcuni tratti si nota frammentazione del miocardio con interruzione del corpo cellulare.

Non è dato osservare alcun fenomeno di essudazione.

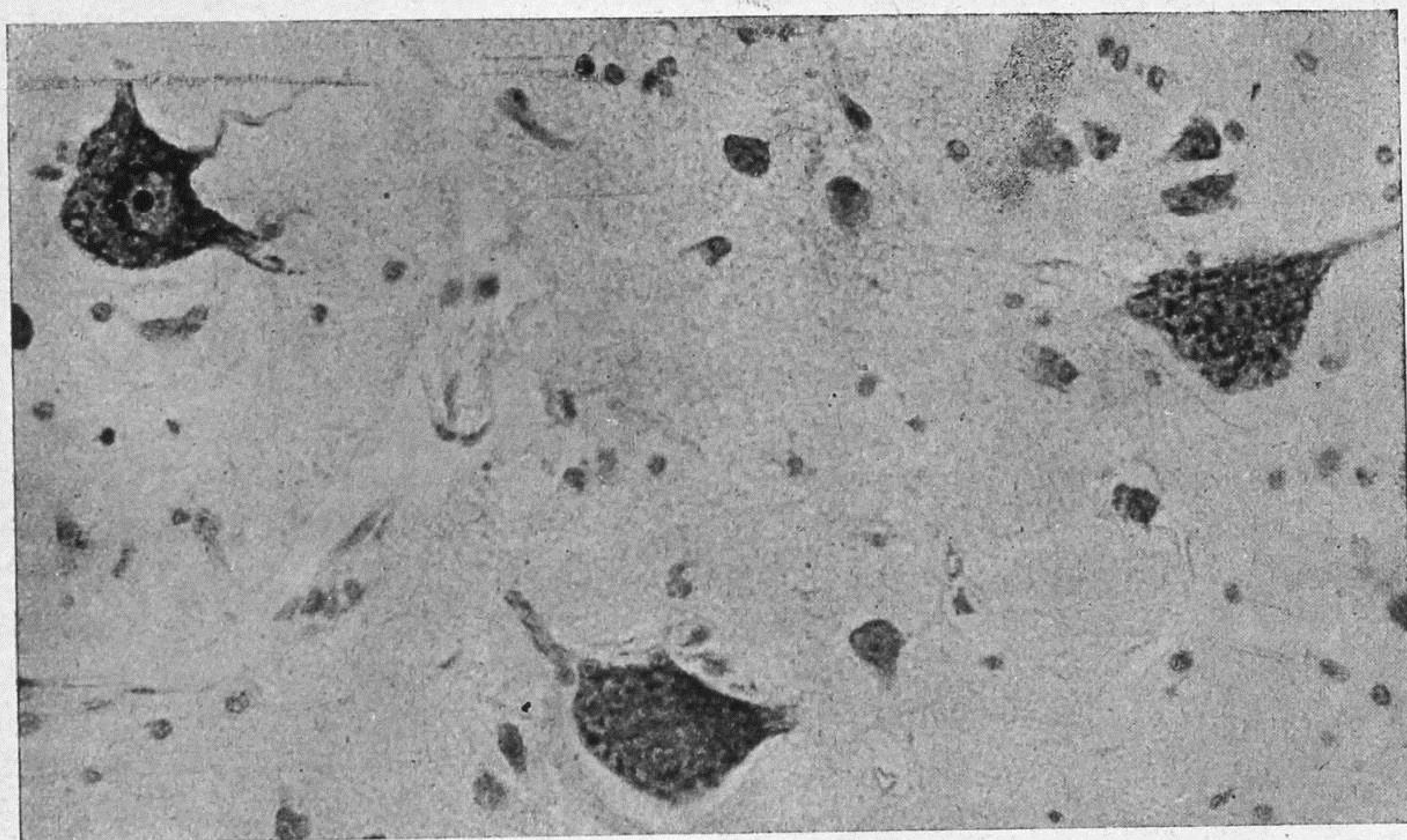


Fig. 1. — Cellule nervose della corteccia tumefatte e con il corpo tigroide frammentato e vacuolizzato. Una cellula con nucleo evidente e con estesa picnosi della membrana nucleare. (Oc. comp. 2; Obb. 1/12° imm. Zeiss).

È degno d'interesse il ricco contenuto di leuco- e linfociti nei capillari dell'epicardio, fenomeno questo che è anche rilevabile nei capillari e nelle vene che decorrono tra i fasci di fibre muscolari.

Aorta: Nessuna particolarità istologica; il tessuto elastico è ben conservato.

A questo proposito ricordo che il tessuto elastico si mostrò in tutti gli organi esaminati sempre ben conservato.

Polmoni: Notevole desquamazione della mucosa dei bronchi con essudato e leucociti a nucleo polimorfo i quali infiltrano anche i setti alveolari.

Notevolmente iperplastici i noduli linfatici di Arnold.

Stomaco: Tra le cellule delle glandole gastriche spiccano le parietali le quali assumono l'aspetto di cellule iperfunzionanti come nella ipersecrezione acida.

Tra la base delle glandole e la *muscolaris mucosae* si nota un infiltrato diffuso di elementi linfoidi che si prosegue anche nel derma della mucosa e presenza di numerosi noduli linfatici tra i fondi ciechi glandolari spingentisi a volte fin verso la medietà delle glandole stesse.

Ben conservato il plesso di Auerbach di cui si vedono numerosi elementi sparsi nella muscolare. Nelle vene il solito accumulo di leuco- e linfociti.

Duodeno: Gli stessi infiltrati rilevati nella mucosa dello stomaco.

Tenue: Colpisce il notevole sviluppo dell'apparato linfatico, per altro non è possibile rilevare alcun dettaglio istologico per le alterazioni cadaveriche. Lo stesso vale per il *grosso intestino*. L'*appendice*, ch'è discretamente conservata, non mostra alcuna particolarità istologica.

Fegato: Nelle cellule epatiche, specie nella porzione centrale dei lobuli, si rinviene notevole quantità di grasso sotto forma di granuli finissimi, sparsi nel citoplasma e non confluenti mai in goccie.

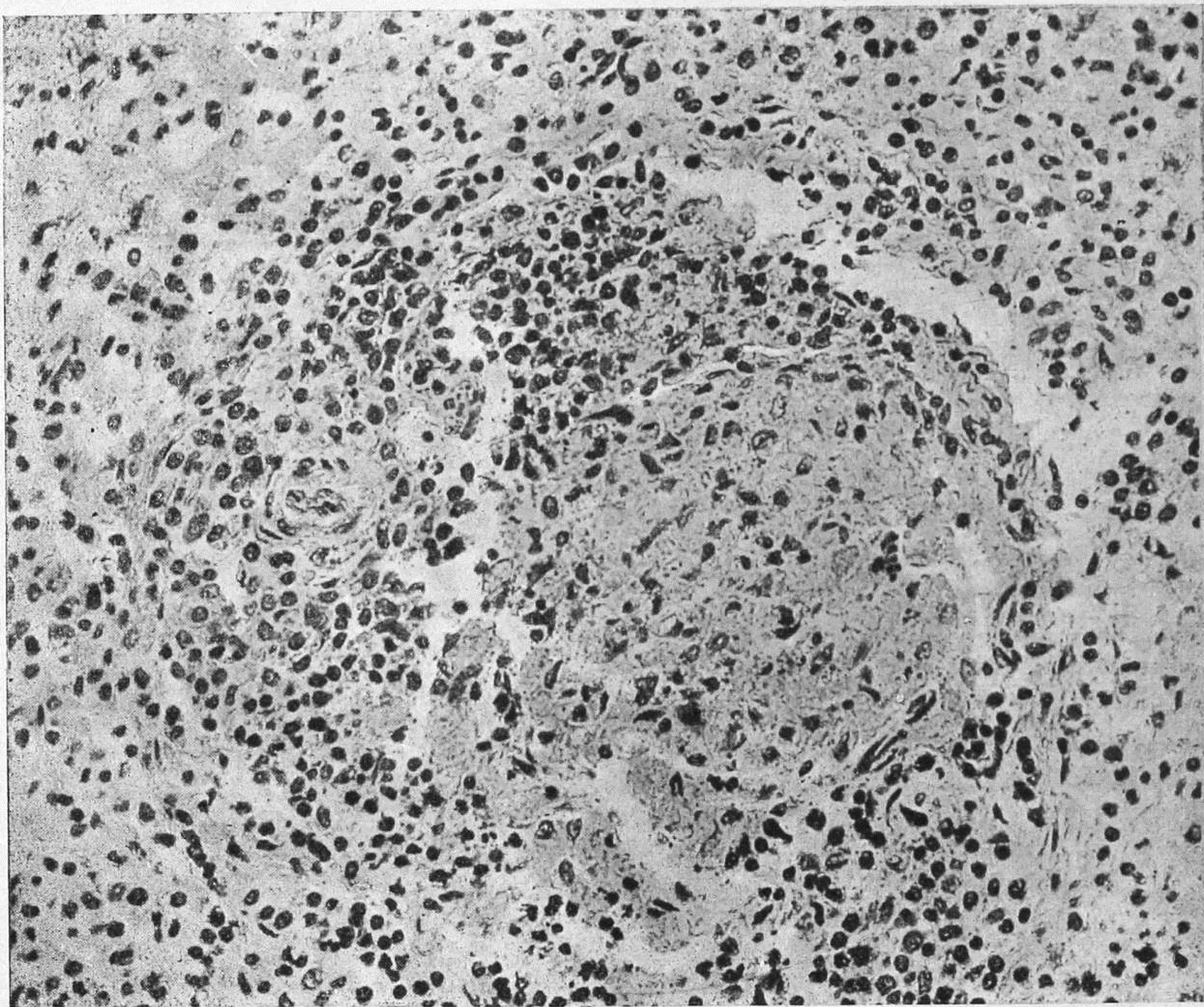


Fig. 2. — Estesa necrosi di un follicolo della milza. Arteria centrale alla periferia del follicolo circondata ancora da elementi linfoidi; il resto del follicolo con scarsi residui nucleari degli elementi linfoidi. Aumento di volume e necrosi degli elementi del reticolo. (Oc. 4; Obb. 5 Zeiss).

Altro grasso sotto forma di finissime goccie si rinviene negli endoteli della rete mirabile venosa interposta alle trabecole di cellule epatiche la quale è dilatata e col solito contenuto di leuco- e linfociti.

Le cellule di Kupffer sono rigonfie con nucleo a volte picnotico, in parte degenerate in grasso; nel citoplasma di alcune di esse si rinvengono residui di globuli rossi.

Nettamente visibile la rete a graticcio senza che presenti speciali alterazioni. Negativa la reazione del ferro e dei pigmenti biliari. Non si rinviene pigmento malarico.

Pancreas: Autolisi postmortale.

Reni: Fini granuli di grasso sparsi o in accumuli nell'epitelio dei tuboli contorti di prim'ordine che però in molti tratti presenta pure necrosi. La necrosi non interessa tutto l'epitelio dei tuboli, ma solo alcuni di essi e di solito non è in rapporto con la

degenerazione grassa; questa, sia pure in grado minore, interessa anche gli epiteli delle anse di Henle e della capsula di Baumann. Notevole accumulo di leuco- e linfociti nelle vene.

A forte ingrandimento si riesce a vedere l'emoglobina in granuli o in masse grigie sporche contenuta libera nel lume dei tuboli contorti o negli intercalari; nel citoplasma degli epiteli dei tuboli contorti si presenta sotto forma di finissimi granuli rossi nettamente distinti dai comuni granuli.



Fig. 3. — Glandola linfatica del mesenterio. I cordoni bianchi rappresentano lo stroma connettivale fibroso iperplastico decorrente nella sostanza midollare della glandola (Oc. 2; Obb. 1 Kor).

Che detti granuli siano costituiti da emoglobina risulta netto dal riscontro di preparati allestiti secondo la tecnica di Miller e di Lepehne.

Nei tubuli intercalari si trovano anche delle cellule desquamate, contenenti finissimi granuli di emoglobina.

Nei tuboli retti non si rinvengono cilindri, ma solo qua e là granuli o masse di granuli di emoglobina. Gli epiteli dei tuboli retti sono completamente inalterati. Integra la rete a graticcio. Negativa la reazione del ferro.

In conclusione degenerazione grassa e necrosi, accumulo di emoglobina negli epiteli dei tuboli contorti e intercalari costituiscono il reperto di questa speciale nefropatia emoglobinurica.

Milza: Capsula di spessore come d'ordinario. Follicoli in genere ben conservati, in parte ridotti; arteria follicolare senza speciali alterazioni.

La polpa rossa è solcata da trabecole dello spessore ordinario ed è ricca di elementi cellulari in parte alterati. I seni della milza sono poco manifesti per il considerevole au-

mento dei cordoni di Billroth. In questi si rinvengono numerosissimi globuli rossi più o meno alterati.

Gli elementi del reticolo sono rigonfi in modo spiccato; molti contengono residui di gl. rossi e bianchi onde appare evidente il carattere della milza emolitica. In alcuni tratti tali elementi sono necrotici.

Nelle trabecole nessun segno d'infiltrazione leucocitaria, nè alcun accenno a formazione di tessuto mieloide.

In alcuni campi attorno alle arterie follicolari si vedono degli elementi contenenti goccioline di grasso che hanno tutte le apparenze di elementi del reticolo. Di tanto in tanto si trovano isole costituite da cellule del reticolo rigonfie, vacuolizzate con nucleo picnotico, che nel complesso ricordano i tifomi del tifo; tali noduli sono o alla periferia dei follicoli e in prossimità dell'arteria follicolare; gli elementi linfocitari in tali domini sono rarefatti o scomparsi. (*Fig.* 2).

Nelle vene delle trabecole grossi coaguli non aderenti alla parete vasale. In altre si rinvengono formazioni di trombi avvenuti in vita. Essi difatti constano di masse uniformi di fibrina alle quali si intercalano leucociti analogamente come nelle formazioni trombotiche; inoltre la parete del vaso presenta l'endotelio alterato e numerosi leucociti e globuli rossi depositati sulla sua parete. L'emoglobina dei globuli rossi della periferia del trombo ha un colorito diverso e sembra in gran parte composta di granuli emoglobinici i quali si trovano anche nella medietà della massa trombotica.

Negativa la reazione del ferro. Non si rinviene pigmento malarico.

Tonsille: L'epitelio di rivestimento è perfettamente conservato e così le glandole annesse alla mucosa. Gli elementi del reticolo sono iperplastici, mai degenerati in grasso. L'endotelio dei vasi sanguigni è rigonfio.

Glandole linfatiche: Dimostrano uno sviluppo considerevole del connettivo precisamente come nello stato linfatico di Paltauf e una ipoplasia dei follicoli per quanto riguarda gli elementi linfatici, mentre prevalgono su questi elementi quelli del reticolo. (*Fig.* 3).

Si può quindi ammettere una fibrosi dei seni e dei cordoni intermediari e in alcuni tratti anche fibroadenia come disposizione alla malattia. Nulla a carico dei vasi. La guaina linfatica connettivale attorno ai vasi sanguigni è molto sviluppata.

Timo: Colpisce il rigonfiamento e la degenerazione grassa degli elementi del reticolo; nei tratti ove è la reazione i linfociti sono rarefatti. Assenti gli eosinofili.

I corpuscoli di Hassal, in alcuni dei quali si contiene calce, sono numerosi e completamente evoluti; in essi non si rinviene grasso che si trova invece nelle cellule epiteliali centrali il cui nucleo è ben conservato.

Le fibrille del reticolo sono ben evidenti. Nessuna alterazione a carico dei vasi nel cui lume si nota il solito reperto di leuco- e linfociti.

Midollo osseo: A carico del midollo delle costole si nota attività eritropoietica considerevole. Numerosi eritrociti del tipo gigantoblastico; numerosi i leucociti eosinofili e megacariociti che presentano un protoplasma granuloso tinto con l'eosina; in discreto numero gli emocitoblasti.

Ciò che risulta più evidente è la eritropoiesi normo- e megaloblastica in prevalenza. Lo stesso reperto si osserva nel midollo delle ossa lunghe.

I capillari sono in genere dilatati. Gli elementi del reticolo sono rigonfi, in parte degenerati in grasso e con alterazioni nucleari; in alcuni si rinvengono residui di globuli rossi. Non si rinviene pigmento malarico. Nulla a carico del reticolo fibrillare.

Capsule surrenali: Non sembra che vi siano variazioni nel contenuto di grasso e di lipoidi, ma un giudizio esatto delle eventuali lesioni esistenti non è possibile darlo dato la presenza di alterazioni cadaveriche.

Tiroide: Si osserva un abbondante contenuto di sostanza colloide nei follicoli; scarsi appaiono i follicoli immaturi. Nessuna particolare alterazione a carico dello stroma e dei vasi.

Relativamente all'età del paziente il contenuto di sostanza colloide è più abbondante del normale.

Paratiroidi: Mostrano ricchezza di vasi contenuti in uno stroma connettivale denso. I cordoni di cellule sono composti di elementi uniformi con nucleo più o meno ricco di cromatina, talora picnotico e con citoplasma ossofilo come d'ordinario. I capillari sanguigni sono dilatati; l'endotelio è rigonfio.

Testicolo: I lobuli presentano i canalicoli di struttura perfettamente normale in rapporto alla età. Qualche spermatogonio in cariocinesi. Poco sviluppate le cellule interstiziali.

Pelle, muscoli: Nessuna particolare alterazione.

Come chiaramente risulta dai dati anamnestici e dal decorso clinico l'affezione nel piccolo paziente insorse dopo un giorno dall'ingestione pare di una discreta quantità di fave verdi crude e si svolse fino al suo esito letale, avvenuto dopo tre giorni, con tutto il corteo dei sintomi propri del favismo.

Il reperto anatomo-patologico e lo studio istologico dei vari organi prelevati permettono di stabilire che la morte si ebbe in dipendenza dell'emoglobinuria già rilevata in vita e che si accompagnò a una impressionante riduzione dei globuli rossi: 680.000.

Sotto questo punto di vista esatta appare l'affermazione di Zoja il quale sostiene che il fenomeno essenziale nel favismo è la emolisi che avverrebbe per una improvvisa fragilità dei globuli rossi e la presenza di un agente o di condizioni emolitiche.

Poichè come abbiamo accennato al principio della presente nota, le conoscenze dell'anatomia patologica di questa speciale sindrome si fondano esclusivamente su un reperto di autopsia di Gasbarrini e di Lunghetti, non parrà superfluo riassumere succintamente i risultati delle osservazioni dei due menzionati AA.

Il Gasbarrini nel suo caso, bambino di due anni, limitò l'indagine anatomica al fegato, milza, reni, intestino, vescica; tuttavia, data l'esattezza dell'osservazione, da essa si desumono alcuni dati che confrontati con quelli degli altri due reperti permettono di precisare su una base più sicura l'anatomia patologica dell'affezione; notò infatti:

1) presenza di lesioni croniche nel fegato e nella milza;

2) catarro acuto del duodeno e del tenue;

3) disturbi circolatori nel fegato, milza, reni; lesioni degenerative delle cellule epatiche e accumuli nei capillari venosi sinusoidi di macrofagi e di endoteli liberi.

Lunghetti all'autopsia di un ragazzo di 13 anni, morto in meno di due giorni dall'ingestione di una scarsa quantità di fave abbrustolite, constatò tutto un insieme di aberrazioni e di alterazioni anatomiche che rendono il reperto degno d'interesse; egli distingue:

1) fatti che depongono per una disposizione congenita: criptorchidia bilaterale, anomalia di sede e di volume delle paratiroidi, noduli aberranti di capsule surrenali, ecc.;

2) lesioni acquisite preesistenti o croniche: cisti delle tonsille, tubercolosi obsoleta delle linfoghiandole peribronchiali, sclerosi modica di quasi tutti gli organi esaminati, ialinosi dei vasi della milza, ecc.

Ammette inoltre uno stato linfatico lieve pur lasciando impregiudicata

la quistione se debba interpretarsi come un fatto congenito o come espressione di fattori condizionali nel senso di Tandler;

3) alterazioni acute: accumulo di globuli rossi alterati nella polpa splenica, presenza di cellule globulifere nella milza, fegato, midollo osseo (in rapporto con l'emolisi); infiammazione acuta gastro-intestinale e dei bronchi, alterazioni delle glandole salivari, dei centri germinativi dei follicoli linfatici in genere, ecc.

Anche nel caso nostro possiamo distinguere:

1) fatti che depongono per uno stato linfatico: micropoliadenia, sviluppo eccessivo dei noduli linfatici di Arnold, delle placche di Payer, dell'arco linfatico di Waldeyer (in vita il paziente era stato operato di vegetazioni adenoidi), reperto istologico delle linfoglandole che ricorda quello descritto da Paltauf negli stati linfatici;

2) lesioni in diretta dipendenza dell'intossicazione fabica: tumore di milza emolitico e di fegato; gastro-enterite e bronchite acuta; impegno e gravi lesioni degenerative del sistema istiocitario della milza, delle ghiandole linfatiche, del timo, del fegato e del midollo osseo.

E ancora le seguenti altre alterazioni non rilevabili o poco nette nel caso Lunghetti: reazione prevalentemente megaloblastica del midollo osseo; lesioni degenerative gravi del cuore, fegato, reni, cervello; dilatazione vasale; presenza di eosinofili nei capillari delle meningi e cerebrali; infiltrati perivasali nelle meningi; trombi nei vasi venosi della milza; rigonfiamento degli endoteli vasali, specie nel dominio dei capillari cerebrali.

Così senza pregiudizio dell'interpretazione patogenetica dal confronto dei tre reperti emergono alcuni dati che possiamo ritenere costanti nel quadro anatomo-patologico del favismo:

1) presenza di uno stato linfatico o di lesioni acquisite di altra natura (alterazioni croniche epato-spleniche (Gasbarrini), sclerosi nei vari organi (Lunghetti), le quali giustificano l'ipotesi di una predisposizione;

2) emoglobinuria con tumore di milza (presente nei 3 casi) e nefrosi emoglobinemica;

3) reazione intensa del sistema istiocitario;

4) lesioni degenerative, a volte particolarmente gravi, in alcuni parenchimi e sistemi: deg. jalino-granulosa (*jalin tropfige*) (Lunghetti) grassa, necrosi, tigrolisi delle cellule nervose, ecc.;

5) reazione normo-megaloblastica del midollo osseo e accumulo di elementi della serie bianca nei vasi dei vari organi;

6) presenza d'infiltrati linfocitari perivasali e di trombi venosi;

7) flogosi acuta gastro intestinale e dei bronchi.

Le alterazioni consecutive all'emolisi e quelle dell'apparato linfatico-ematopoietico, da noi particolarmente messe in evidenza, costituiscono a nostro giudizio le lesioni fondamentali del favismo.

Data la notevole somiglianza clinica tra questa forma di emoglobinuria e quella da malaria e da chinino, già rilevata da Ziemann, ci sembra opportuno confrontare il reperto anatomico delle due forme.

Limitando la comparazione ai reni che meglio si prestano a tale disamina si può affermare che presentano le stesse alterazioni, salvo differenze

minime tra le quali principali sono: presenza di infiltrati prevalentemente linfocitari, in genere a focolai periglomerulari e perituhulari, tanto nel dominio della corticale che della midollare (es. caso Sebastiani e Paterna), presenza di essudato nello spazio capsulare dei glomeruli (Bignami), emosiderosi, lesioni queste che si riscontrano con maggiore o minore frequenza e intensità nei reni emoglobinurici da malaria e da chinino e non rilevabili nel presente caso, nè in quello di Lunghetti.

A tali differenze però non può attribuirsi un eccessivo valore perchè non costituendo un reperto costante è sospettabile che moltiplicandosi le osservazioni anatomiche possano riscontrarsi anche nei reni dei fabici.

Nè maggiore peso ha lo scarso reperto di granuli di emoglobina liberi, quasi esclusivamente raccolti nei tubuli contorti e nelle anse di Henle, sia nel caso presente che in quello di Lunghetti, perchè immagini del genere sono state rilevate sia pure raramente in reni emoglobinurici da malaria e da chinino. Ziemann afferma in proposito che il maggiore o minore accumulo di emoglobina libera o in cilindri nei vari segmenti del tubolo renale è inversamente proporzionale alla diuresi e perciò massimo quando si ha anuria.

Cercando ora d'interpetrare il reperto anatomico in rapporto con l'ipotesi della patogenesi anafilattica del favismo si rileva che nel presente caso è straordinariamente somigliante a quello proprio dell'anafilassi.

Particolare valore diamo in proposito alla presenza dei menzionati trombi nella milza, agli infiltrati perivasali e all'accumulo di eosinofili nei vasi delle meningi e del cervello.

Vi sono è vero delle lesioni che non rientrano nel quadro anatomico dello *scoc* anafilattico, ma è da tener presente che questo, come scrive Cesaris Demel, si presenta completo solo al suo inizio; nelle fasi successive (anafilassi cronica) per le alterazioni nutritive si possono sovrapporre lesioni degenerative e processi flogistici che ne mascherano la specificità.

Con questa nozione non abbiamo difficoltà d'intendere, senza che ciò contraddica al concetto di anafilassi, perchè nel presente caso si stabilì una degenerazione grassa del cuore, fegato, reni e del sistema istiocitario tanto più che lesioni del genere furono osservate, sebbene contradette, in casi di anafilassi sperimentale acuta da Gay e Southard e in processi anafilattici cronici da Lewis, Tscharnowsky e altri; e così ancora gli infiltrati perivenosi sebbene non possa escludersi che si siano stabiliti acutamente in maniera analoga a quanto si osserva ad es. nell'avvelenamento acuto da CO (Altschull).

Anche la flogosi acuta dei bronchi e del tubo gastro-enterico non contraddice a tale concetto: la prima infatti è stata osservata in casi di anafilassi sperimentale da Busson e Ishioka; in quanto poi al tubo gastro-enterico è universalmente riconosciuta la particolare sensibilità di esso all'agente anafilattogeno quale che ne sia la via d'introduzione.

Schittenhelm e Weichardt infatti parlano di una gastro-enterite o enterite anafilattica secondaria a ripetute iniezioni di siero eterologo.

Col concetto di anafilassi si accorda anche la speciale reazione midollare caratterizzata dalla eritropoiesi prevalentemente premieloide.

In sostegno di questo modo di vedere è da ricordare quanto scrive

Schilling che cioè nei bambini gli elementi morfologici del sangue hanno una maggiore labilità di quelli degli adulti mentre gli organi ematopoietici reagiscono agli stimoli in modo sproporzionato.

D'altro canto è verosimile che un tale stato si sia stabilito almeno in parte durante il periodo di sensibilizzazione; è noto infatti che durante tale periodo si ha olicitemia ipocromica cui segue policitemia ipocromica (Mas y Magros). In linea generale si può affermare che le alterazioni le quali si presentano in circolo durante le manifestazioni anafilattiche e che nel loro insieme costituiscono la così detta « crisi emoclasica » si iniziano già nel periodo di sensibilizzazione (Cesaris Demel).

Ora dall'anamnesi risulta che il paziente da qualche tempo soleva recarsi tutti i giorni in un orto attiguo alla casa seminato a fave, avendo in tal modo l'occasione di mangiarne.

È ammissibile quindi che da tempo per il riassorbimento di proteine antigene si preparasse il terreno alla intensa reazione midollare; raggiunta la sensibilizzazione si è scatenato lo *scoc* mortale per la ingestione di una quantità di fave sufficiente a fornire l'antigeno necessario.

Ma su un altro particolare vogliamo soffermarci. Abbiamo definito la reazione midollare — servendoci di una espressione di Villa — a tipo « prevalentemente embrionario » la quale secondo le vedute moderne degli unicisti è di natura « istioide ».

Se avendo riguardo a questa nozione teorica si riflette che nel periodo di sensibilizzazione si ha un forte impegno del sistema istiocitario, sicuramente dimostrato da Schittenhelm in conigli con la iniezione di siero eterologo si potrebbe ammettere una certa dipendenza tra le due manifestazioni.

Del resto la reazione istiocitaria è attestata anche dalla monocitosi, concordemente annotata dagli AA. nel favismo e sempre presente, secondo Schilling, in tutti i processi immunitari.

Forse per alcuni elementi monocitari descritti da Macciotta nei fabici e di difficile classificazione è anche sospettabile la natura embrionaria con mancata differenziazione.

Così da tutto quanto abbiamo esposto risulta nettamente come l'ipotesi anafilattica sia quella che, date le conoscenze attuali, dà una più soddisfacente spiegazione dell'oscuro processo.

La nostra convinzione si basa sui seguenti fatti che riteniamo fondamentali:

1) la presenza di fattori predisponenti costantemente dimostrabili anatomicamente. Lo stesso Lunghetti, pur ammettendo la possibilità di sommazione di fatti anafilattici e tossici, osserva che la esistenza di una disposizione individuale costituisce di per sè una delle più forti obbiezioni alla teoria tossica;

2) la grande somiglianza tra il reperto anatomico da noi rilevato e quello osservato in casi di anafilassi sperimentale e clinica. Nel caso Lunghetti tale identità è meno netta, ma è da ricordare che ad es. lo stesso autore, pur non avendo visto netti infiltrati perivasali, asserisce che lo stroma di parecchi organi spesso appare infiltrato di cellule rotonde e di giovani cellule connettivali;

3) l'analogia clinica e anatomica con le altre forme di emoglobinuria anch'esse ritenute di natura anafilattica;

4) la nozione clinica che, nei casi non seguiti da morte, i sintomi insorgono e si dileguano con estrema rapidità. In proposito Cesaris Demel scrive che in patologia non esiste alcun esempio di lesioni anatomiche così rapide a istituirsi e a dileguarsi come nell'anafilassi, a meno che per la loro intensità ed estensione non conducano a morte;

5) il grande valore che attribuiamo alle esperienze di Lotti-Manai-Puxeddu delle quali abbiamo fatto cenno nella parte generale del lavoro.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce su di un caso d'intossicazione da fave, occorso in un bambino di sei anni. Esito letale al 3° giorno. All'autopsia: sintomi fondamentali di stato linfatico; sintomi sovrapposti di emoglobinuria con profonda anemizzazione (tumore di milza emolitico, nefrosi emoglobinurica, reazione intensa del sistema istiocitario, lesioni degenerative, ecc.). L'A. rileva la somiglianza con l'emoglobinuria da malaria e con l'anafilassi. Riconduce la sindrome morbosa descritta a reazione anafilattica.

Roma, agosto 1929.

BIBLIOGRAFIA.

AFANAFFIEF. *Beitr. zur Path. der Malariainfektion.* Virchow's Arch., V, 84, p. 13.

ALTSCHULL R. *Die Einwirkung der CO - Verg. auf das Zentralnervensystem.* Ztschr. f. die ges. Neur. u. Psych., V, 116, 1928, p. 641.

ASCOLI. *La malaria.* Editrice Torinese, 1915.

AUER e LEWIS. Compt. rendu de la Soc. de Biol. de Paris, genn. 1910.

BASTIANELLI G. *Le emoglobinurie da malaria.* Ann. di Med. Navale, 1896.

BERNABEI. Atti del Congresso Medico di Siena, 1898.

BIEDL e KRAUS. *Exp. Studien ueber Anaphylaxie.* W. kl. Woch., 1909, p. 363.

BORRUSO. *Su un caso di favismo.* Policlinico, Sez. prat., 1929.

CASTELLINO e PENDE. *Patologia del simpatico.* Vallardi, 1915.

CENTANNI E. *Trattato di immunologia.* Soc. Ed. Libraria.

CESARIS-DEMEL. *An. patologica dell'anafilassi.* In FOÀ: *Tratt. di Anatomia patologica.*

DRAGO. *L'anafilassi alimentare nel bambino.* Roma, 1924.

DIONISI. *Anatomia patologica del sangue.* Lez. 1925-26.

ID. *Anatomia patologica della malaria.* Ibid. 1927.

ID. *La malaria.* In LUSTIG: *Malattie inf. dell'uomo e degli animali. Vallardi,* 1923.

FRANCIONI. *Le malattie da siero.* Lo Sperimentale, 1904, p. 767.

FERMI e MARTINETTI. *Ricerche sul favismo.* Policlinico, Sez. prat., 1902, p. 1132.

FERRATA. *Le emopatie.* Vallardi, 1923.

FILIA. Rivista ospedaliera, 1915.

FRONGIA. *Studi sul favismo.* Gazz. degli Osp. ed. e delle Cliniche, 1907, p. 1191.

GARRELON SANTENOIX et TINEL. *Vagosymphatique, anaphylaxie et intoxication.* Presse méd., 1923, n. 28.

GASBARRINI. *Il favismo.* Policlinico, Sez. prat., 1915, p. 1505 e 1537.

GAY e SOUTHARD. *On serum anaph. in the guinea pig.* Journ. of. med. Research, 1907.

GRANDE. *Su un caso di favismo.* Gazz. degli Osp. e delle Cliniche, 1898, p. 720.

GHIRON M. *L'emoglobinuria.* Policl., Sez. prat., 1926.

GIROTTI G. B. *Di un caso di favismo, ecc.* Gazz. degli Osp. e delle Cliniche, 1899, n. 45.

GUILLAUME A. C. *Vagotonies, sympathicotomies, neurotonies.* Masson, 1925.

KRITSCHEWSKY J. u. FRIEDE K. *Zur Frage der path. An. u. Pathol. der anaph. Shocks, ecc.* Centr. f. allg. Path. u. Anat. Path., V, 33, 1922-23, p. 279.

LOEWENTHAL H. *Ueber die Beziehung der Blutgerinnung zum anaph. Scók. Zeitschr.* f. Immunforsch., 1927, V. 54.
LOTTI. *Ricerche sul favismo.* Studi Sassaresi, giugno 1925.
LOTTI e MANAI. *Ricerche sul favismo.* Lo Sperimentale, 1925, p. 771.
LOTTI e PUXEDDU. *Ulteriori ricerche sul favismo.* Ibid., 1927, p. 415.
LUNGHETTI. *Sull'anatomia patologica del favismo.* Riv. di Biol., V, 9, 1927, p. 273.
LUSENA. *Sul favismo.* Lo Sperimentale, 1922.
LUSTIG e GALEOTTI. *Patologia generale.* Editrice Libraria, 1928.
MACCIOTTA. *Studi sul favismo nei bambini.* Clin. Pediatrica, 1926, n. 721.
MANAI. Studi Sassaresi, 2ª seduta, 1926.
MARCHAND H. *Eines Falles von Schwarzwasser.* Münch. med. Woch., 1918.
MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica.* Vallardi, 1912.
MAS Y MAGROS. *Ueber die morph. Blutveränd bei Anaphylaxie.* Virchow's Arch., V. 243, 1923, p. 421.
MICHELI F. *Osservazioni e ricerche sull'emoglobina parossistica a frigore.* La Clin. Med. Ital. 1915.
NOCHT. *Nouvelles recherches sur la pathol. de la fièvre hémoglobinurique paludénne.* Compt. rend. du premier Congrès intern. du paludisme. Roma, ott. 1925, p. 287.
NOCHT e KESSLER. *Zur Frage des Schwarzwasser.* Arch. f. Schiffs. u. Tr. Hyg., 1924.
PATERNI. *Contributo allo studio della emoglobinuria nei malarici.* Policl., Sez. med. 1923.
ID. *Il rene emoglobinurico.* Riv. di Malariologia, 1928.
PEPERE. *Glandole a secr. interna.* In FOÀ: *Tratt. di Anat. patologica.*
PESCI. *Forme anafilattiche.* Ist. Sierot. Milanese, 1922.
POLETTINI. *Sul comportamento delle piastrine, ecc.* Pathol., 1918, p. 209.
PUCCI. *Febbre ittero-emorragica da chinino e da favismo.* Gazz. d. Osp. e Clin. 1896, pag. 241.
PUNTONI. *Lesioni anatomo-patologiche e morte per anafilassi.* Boll. Soc. med. di Bologna, 1911, p. 440.
RAPPORT. *Zur Pathol. des Schwarzwasserfiebers.* Arch. f. Schiffs, u. Trop. Hyg., 1928.
RONDINI. In *Anafilassi.* Ist. Sierot. Milanese, 1923.
SALVIOLI. *Beitr. zur Hist. der Niere bei Schwarzw.* Ibid., V, 26, n. 1.
SEBASTIANI. *Emoglobinuria da malaria ecc.* Pathol., 1926, n. 18.
STERNBERG. *Primärerkrangungen des lymphat. u. haemop. Apparates.* Lubarsch. Ostertag, V, IX-2, p. 402.
SCHILLING. *Das Blutbild.* Fischer, 1926.
SCHITTENHELM A. u. ERKARDT. *Anaphylaxiestudien ecc.* Zeitchr. f. d. ges. exp. Med., 1925, p. 75.
TONIETTI. *Anaphylaxie Studien etc.* Centr. f. allg. Path. u. anat. Path., V, 33, 1922-23, pag. 279.
VILLA. *La eritropatie primitive nel quadro delle emopatie ecc.* Haemat., V, 10, 1929, p. 9?.
WIESEL J. *Path. des Thimus.* Lubarsch-Ostertag, V, XV-2.
ZIEMANN. *Das Malaria u. Schwarzw.* Fischer.
ZOJA. *Di una forma ancora insufficientemente conosciuta di anemia acuta febbrile con ittero ed emoglobinuria.* Malaria. A. 1914.

Roma, 1929 - Stab. Tip.-Lit. Armani di M. Courrier. **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1º Febbraio 1930 Num. 2

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - P. Ottonello: *Sei casi di ombre diverticolari del duodeno.* — II. - M. Gelera: *Contributo alla fisiopatologia clinica delle nefropatie.* — III. - R. Carusi: *Sulle secrezioni pancreatiche.* - Nota I: *Le secrezioni pancreatiche allo stato normale.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Radiologia Medica della R. Università di Roma

diretto dal prof. A. Busi.

Sei casi di ombre diverticolari del duodeno [1].

Dott. Pietro Ottonello, assistente.

I diverticoli del duodeno, conosciuti da molto tempo, erano considerati sino a questi ultimi anni come dei semplici reperti d'autopsia senza sintomatologia clinica; ora però, grazie ai progressi della tecnica radiologica, è divenuto possibile scoprirli nel vivente, e man mano che le osservazioni aumentano, essi vanno assumendo grande interesse medico-chirurgico. Infatti, se talora restano latenti, dànno spesso dei disturbi che possono essere tanto intensi da giustificare un intervento operatorio.

Quanto alla loro frequenza, essi sono meno rari di quanto generalmente si pensi, e lo dimostrano i numerosi lavori apparsi in questi ultimi anni. Le statistiche dànno cifre diverse a seconda che si riferiscono a materiale di autopsia, a casi chirurgici o ad osservazioni clinico-radiologiche.

---

(1) Comunicazione svolta all'VIII Congressino del Gruppo Centro-Meridionale e Siculo della S. I. R. M. Napoli, gennaio 1928.

Le statistiche anatomiche dànno circa il 3-3,2% (Rosenthal, Linsmayer). Le statistiche clinico-radiologiche dànno dal 0,1 all'1,2% (Case, Keller, Bensaude e Vasselle).

Per ciò che riguarda il sesso, le statistiche non concordano, avendo alcuni (Wilkie, Greder) trovato in prevalenza i maschi, mentre altri (Case, Garnier) hanno visto più colpito il sesso femminile. Tutti gli Autori invece sono d'accordo circa l'età: i diverticoli del duodeno si ritrovano in persone adulte; nell'80% dei casi pubblicati i malati avevano oltrepassato la cinquantina.

D'altra parte Secher, Simmonds, Schaw hanno descritto dei casi di diverticoli duodenali in fanciulli.

Basandosi sull'anatomia patologica alcuni AA. hanno classificato i diverticoli del duodeno, secondo la presenza o l'assenza della tunica muscolare, in due categorie: i diverticoli veri, le cui pareti sono formate da tutte e tre le tuniche; i diverticoli falsi, che non posseggono che la mucosa e la sottomucosa, mentre manca la muscolare.

Non vi è però una divisione netta fra questi due gruppi, poichè vi sono numerosi casi di passaggio in cui le fibre muscolari esistono solo parzialmente.

E' invece meglio distinguerli, in base alla patogenesi, in diverticoli congeniti e diverticoli acquisiti.

Alcuni AA. sostengono che il diverticolo del duodeno è una malformazione congenita, che, quando non resti latente per tutta la vita, può ad un dato momento dar segni di sè per cause diverse (o per aver raggiunto un certo grado di accrescimento per il quale il chimo fa stasi, o per sopravvenuta flogosi, ecc.).

In appoggio a tale concezione vengono portati:

a) il dato embriologico, in quanto che essendo il duodeno la sede di molti abbozzi embrionali da cui prendono sviluppo vari organi (ad es: fegato e vie biliari), è naturale che in tale regione si trovino con frequenza delle malformazioni congenite a tipo diverticolare.

b) il dato anatomico, in quanto spesso coesistono con un diverticolo del duodeno altre malformazioni congenite nel tubo digerente o in altri organi.

I sostenitori della teoria dell'origine acquisita si basano sul fatto che in generale i diverticoli appaiono in età adulta; sui caratteri della mucosa diverticolare che sono simili a quelli della mucosa del duodeno; sull'assenza di anomalie in corrispondenza del fegato, pancreas e dei loro dotti escretori; sui rapporti dei diverticoli coi vasi.

L'insorgenza di questi diverticoli si spiega con due meccanismi: la trazione dall'esterno, la pulsione dall'interno.

I diverticoli da trazione risultano da uno stiramento della parete del duodeno dall'esterno, il più delle volte per aderenze infiammatorie contratte con gli organi vicini per cause varie: ulcere duodenali (Hart), vasi sanguigni (Klebs), atrofia della testa del pancreas (Roth), ulcera del piloro con aderenze tra il duodeno e la testa del pancreas (Bensaude e Vasselle).

I diverticoli da pulsione si spiegano ammettendo che una esagerata pressione intraduodenale sopratutto per stenosi estrinseca o intrinseca possa portare a una estroflessione diverticolare posta a monte; bisogna però ammettere

anche una parete duodenale congenitamente più debole per condizioni anatomiche speciali, quali presenza di vasi che attraversano la muscolare, presenza di residui pancreatici tra le fibre muscolari, assottigliamento della parete per pregresse ulcere ecc.

Concludendo, i diverticoli del duodeno non hanno un modo di formazione unico. Se a volte possono essere invocati fenomeni da trazione, se la pulsione può intervenire nella patogenesi dei diverticoli paraulcerosi, per spiegare la formazione di quei diverticoli che non sono secondari a una lesione delle vicinanze (ulcere, aderenze ecc.) bisogna invocare una costituzione anormale della parete duodenale.



I diverticoli del duodeno possono ritrovarsi in qualsiasi punto di quest'organo; ma quelli della prima porzione e specie quelli della seconda porzione sono i più frequenti ed hanno una sede ben definita: nella prima porzione si trovano presso la regione pilorica, nella seconda occupano la zona perivateriana; quelli della terza porzione sono i più rari.

Le statistiche di Buschi, Baldwin, Case, Cole e Roberts concordano nel dare la frequenza massima a quelli della seconda porzione, poi vengono quelli della prima porzione.

Qualunque sia la porzione del duodeno sulla quale si impianta il diverticolo, esso in generale è situato medialmente al duodeno, cioè dal lato interno dell'anello duodenale.

In genere i diverticoli duodenali sono unici, ma non è eccezionale notare la presenza di diverticoli multipli situati a poca distanza gli uni dagli altri, il che invece è frequente riscontrare nel colon.

La forma dei diverticoli è varia: a dito di guanto, a sacco, a fuso, rotondeggiante, ovalare; l'asse maggiore si dirige sia perpendicolarmente all'asse del duodeno, sia obliquamente in alto o in basso.

La grandezza è varia: va da un pisello a una mela; un caso di Baldwin aveva 5 cm. di diametro; il caso di Caraven aveva una profondità di 4 cm. e la capacità oltrepassava i 5 cc.

I diverticoli si impiantano sulla parete duodenale con larga base o con colletto ristretto. In alcuni casi è stata osservata una piega valvolare che in parte ostruiva l'orificio di comunicazione del diverticolo col duodeno.

Il contenuto diverticolare generalmente è costituito da chimo, raramente da bile. Alcuni diverticoli si svuotano del loro contenuto nell'intervallo dei pasti, ma il più spesso accade che i diverticoli si svuotano male, e quindi esiste un certo grado di ritenzione più o meno lungo, che l'indagine radiologica mette bene in evidenza.

L'aspetto macroscopico della parete dei diverticoli varia a seconda dei casi, ma non differisce essenzialmente da quello della parete duodenale: in genere si nota un'abbondante vascolarizzazione e uno spessore della parete minore di quello del duodeno.

La mucosa diverticolare spesso si assottiglia e perde i caratteri propri

della mucosa duodenale: la superficie diventa liscia ed uniforme, le villosità spariscono, le ghiandole di Brünner e di Lieberkün possono persistere, ma sono meno numerose; invece il corion e la muscularis mucosae sono abitualmente conservati e riccamente vascolarizzati.

La sottomucosa è quasi sempre ben sviluppata, spesso anzi ispessita in confronto al resto dell'intestino.

La muscolare può mancare, tuttavia nella massima parte dei casi essa persiste parzialmente in grado più o meno lieve, tanto che, come si è già detto, è molto difficile classificare i diverticoli secondo la presenza o l'assenza dello strato muscolare delle loro pareti.

I diverticoli duodenali presentano con gli organi vicini dei rapporti che variano secondo il loro punto d'impianto sul duodeno.

Quelli della seconda porzione si trovano in rapporto col pancreas; in generale il sacco diverticolare si applica sulla faccia anteriore del pancreas, su cui può imprimere la sua impronta; più raramente s'affonda dietro il pancreas; a volte si immette nel tessuto pancreatico stesso, che può nasconderlo interamente (Buschi). Il coledoco e il Wirsunghiano passano in genere dietro il diverticolo e spesso sono in intimo contatto con la sua parete posteriore.

Tavolta esistono aderenze tra il diverticolo e la cistifellea.

Non sono rare la pericolecistite e la periduodenite (Bonneau) e la pan creatite cronica.

Spesso coesistono diverticoli del duodeno e diverticoli in altre parti del tubo digerente (Letulle, Falconer), o in organi diversi come la vescica (Buschi); oppure oltre al diverticolo duodenale esistono altre anomalie congenite (Brites trovò in un caso di diverticolo del duodeno un'anomalia del rene destro e in un altro anomalia del setto interventricolare).

⁂

La sintomatologia clinica dei diverticoli duodenali è così vaga e proteiforme che è difficilissimo, anzi si può dire impossibile, fare la diagnosi basandosi esclusivamente sui dati clinici.

La diagnosi perciò è puramente radiologica e implica da parte del radiologo un esame scrupoloso ed accurato.

I diverticoli duodenali dànno in genere dei disturbi addominali vaghi: in molti casi esiste nell'anamnesi il quadro di una probabile ulcera duodenale o gastrica: sensibilità dell'addome, dolore e senso di peso all'epigastrio, punture, bruciori, talora vomito. Alcune volte simulano il quadro della stenosi pilorica, mentre quando sono perivateriani possono comprimere la papilla di Vater e produrre stasi biliare. Inoltre per la stasi a cui vanno facilmente soggetti, la loro parete può infiammarsi, ispessirsi, aderire agli organi vicini e dar luogo a un tumore infiammatorio. A volte può esistere la sintomatologia di un'affezione pancreatica. Bensaude e Vasselle ricordano persino la simulazione di una sindrome appendicolare.

Anche il chimismo gastrico non mostra alcun reperto caratteristico. Polgàr trovò in un quarto dei suoi casi anacloridria; nel resto reperto normale o ipocloridria.

Data la sintomatologia così vaga e imprecisa e il reperto obbiettivo così povero di sintomi, il radiologo che si accinge a fare l'indagine del tubo digerente deve sempre pensare alla possibile esistenza di un diverticolo duodenale e ricercarlo sistematicamente anche se l'anamnesi o il reperto obbiettivo l'abbiano orientato verso altre affezioni del tubo digerente.

Il segno radiologico caratteristico del diverticolo duodenale consiste nella presenza di un'ombra opaca più o meno rotondeggiante, situata in immediata vicinanza del duodeno, il più spesso nella concavità dell'ansa. Quest'ombra, poco marcata al principio dell'esame, si accentua in seguito, ed è a volte possibile mettere in evidenza la comunicazione di essa col lume duodenale, comprimendola sotto il controllo radioscopico.

A stomaco e duodeno già vuoti il diverticolo può rimanere ancora pieno di sostanza di contrasto. Si osserva allora un'ombra opaca residua che resterà spesso visibile per parecchie ore e qualche volta per parecchi giorni (Case).

Talvolta il diverticolo può contenere al di sopra della sostanza opaca una bolla di gas, e può mostrare anche i tre livelli caratteristici dell'ulcera perforante.

Alcuni AA. attribuiscono al diverticolo altri due caratteri: la mobilità e l'insensibilità alla palpazione. Ambedue questi caratteri, se possono con la loro presenza convalidare l'ipotesi dell'esistenza del diverticolo, non la distruggono d'altra parte allorchè mancano. Infatti se supponiamo che il diverticolo abbia contratto aderenze, mancherà il carattere della mobilità: se il diverticolo è sede di un processo infiammatorio qualunque mancherà il carattere dell'insensibilità (Ohnell su 30 casi ha trovato 10 volte un dolore all'altezza del diverticolo).

L'esistenza di un'ombra persistente paraduodenale costituisce dunque il segno capitale che permette di avanzare l'ipotesi dell'esistenza di un diverticolo duodenale. La messa in evidenza di quest'ombra dipende da una tecnica corretta.

« Per scoprire un diverticolo del duodeno bisogna diligentemente sorve-
« gliare il trascorrere del pasto di contrasto (specialmente liquido) attraverso
« l'ansa duodenale: così può darsi di vedere che la corrente devii e formi in
« vicinanza di questa, e per lo più dentro la sua concavità, un'ombra a contor-
« ni netti.

« In certi casi tuttavia quest'ombra anomala può sfuggire alla prima os-
« servazione e non farsi manifesta che molto più tardi, a stomaco già vuoto.

« Un diverticolo della 3ª porzione del duodeno e del principio del digiuno
« può sfuggire se si compie l'esplorazione col pasto opaco solo a tronco eretto,
« mentre si farà ben visibile se si eseguisca anche in decubito ventrale segna-
« tamente a tronco un po' ruotato a destra, oppure nel decubito laterale de-
« stro ». (Busi).

Per favorire il riempimento della sacca diverticolare è utile spesso incarcerare il contenuto del duodeno comprimendo con una mano l'antro gastrico per spingere il pasto opaco nel duodeno, e con l'altra il tratto di passaggio duodeno-digiunale per impedire la progressione della sostanza opaca, analogamente a quanto consigliano Greder, Akerlund e Case.

Riassumendo, i segni radiologici del diverticolo duodenale sono i seguenti: ombre opache, rotondeggianti, semilunari o reniformi in vicinanza del duodeno, specie medialmente ad esso. La grandezza e la forma delle ombre può variare durante il riempimento.

Il limite superiore decorre il più spesso orizzontale, talvolta si può vedere una bolla di gas sovrastante al liquido, e talvolta il quadro dei tre livelli.

In corrispondenza del diverticolo il duodeno non mostra alterazioni di calibro nè altre anomalie. L'ombra diverticolare è unita al lume del duodeno mediante un corto o lungo peduncolo, il quale è largo da uno-due mm. a due-tre cm., e si fa evidente durante il riempimento o lo svuotamento del diverticolo.

I contorni dell'ombra diverticolare sono netti, i margini lisci (manca lo stampo negativo delle valvole conniventi); solo il peduncolo può talvolta mostrare piccole ripiegature della mucosa. Dopo lo svuotamento dello stomaco e del duodeno il diverticolo può persistere riempito di bario e apparire come un'ombra opaca isolata. Questo sintomo si trova in un terzo circa dei casi. Il tempo di svuotamento del diverticolo può dipendere sia dalla posizione del paziente che dalla larghezza del lume del peduncolo. In genere non esistono disturbi della motilità gastrica e duodenale.

Il sintomo di Freud (movimenti peristaltici della parete diverticolare) è piuttosto raro, e dipende dalla quantità di fibre muscolari contenute nella parete del diverticolo.

« Scoperta la presenza di un'ombra anomala paraduodenale persistente « o no a stomaco vuoto, non si deve senz'altro concludere per un diverticolo, « anche se si è stabilito che essa rappresenti una sacca in comunicazione col « duodeno, ma bisogna prendere in considerazione varie altre ipotesi. Infatti « si può trattare:

« 1) di un'ulcera penetrante gastrica o duodenale;

« 2) di una cistifellea in comunicazione col duodeno;

« 3) di un deposito di bario nella ampolla di Vater e ristagnante al di « sopra dell'inginocchiamento della seconda porzione del duodeno descritta da « Busi;

« 4) di un calcolo calcificato urinario o biliare;

« 5) di una ghiandola mesenterica calcificata ». (Busi).

La diagnosi differenziale tra un diverticolo e un'ombra di struttura calcarea (calcolo o ganglio calcificato) è abbastanza facile: prima di tutto per la sede, i caratteri morfologici, i rapporti, l'aspetto e la forma dell'ombra; in secondo luogo perchè tali ombre, allorchè si fa la radioscopia dell'addome a digiuno (che deve sempre precedere l'indagine dell'apparato digerente) sono visibili già prima dell'ingestione del pasto di contrasto.

La diagnosi differenziale con un'ulcera penetrante può riuscire difficilissima, potendo la nicchia ulcerosa risiedere anche dal lato della concavità duodenale, addentrarsi nel pancreas ed essere collegata al duodeno mediante uno stretto istmo. La presenza di contrazioni peristaltiche della sacca anomala deporrà decisamente contro l'ulcera, mentre un dolore alla pressione sarà più favorevole a questa. Un altro criterio differenziale è dato dalla sede: in generale la sede di elezione dell'ulcera duodenale è la prima porzione del duode-

no, mentre i diverticoli nella maggioranza dei casi si trovano nella seconda porzione.

I segni differenziali tra un diverticolo del duodeno e l'esistenza di una comunicazione tra la cistifellea e il duodeno consistono nella sede dell'ombra: nel caso della cistifellea riempita si ha l'ombra opaca all'esterno dell'ansa duodenale, mentre i diverticoli risiedono all'interno; nella forma (tipica forma a pera della cistifellea), e nella dimostrazione dell'esistenza di una tunica muscolare, come è capitato in un caso descritto dal prof. Busi.

Più difficile è la differenziazione di un diverticolo duodenale con l'ombra data dal riempimento dell'ampolla di Vater.

La cavità che spesso si riscontra nella papilla del Vater nel cui fondo si aprono il coledoco e il wirsunghiano e che comunica col lume duodenale mediante un piccolo orificio, può iniettarsi, per ragioni ancora ignote, durante il passaggio della sostanza di contrasto, e con essa possono pure iniettarsi per un certo tratto i canali suddetti, i quali ultimi possono anche iniettarsi isolatamente.

La stasi opaca dell'ampolla di Vater o di uno dei suoi dotti può persistere 24 ore e più.

« Il riconoscere l'imagine del coledoco e del dotto di Wirsung iniettati di « bario non incontra difficoltà dati i loro rapporti e il loro decorso. Del pari « è facile riconoscere che un deposito di bario risiedente nella metà della se- « conda porzione del duodeno rappresenta l'ampolla di Vater quando questa si « riempie unitamente a un tratto dei due dotti.

« Le difficoltà nascono quando l'ampolla di Vater si riempie isolatamente. « Se il riempimento è incostante e fuggevole, esso depone per l'ipotesi di un'am- « polla di Vater, se invece è costante in ogni esame e persiste per molte ore, « non si conoscono sino ad oggi speciali criteri per un giudizio discriminativo « con un diverticolo perivateriano o con un'ulcera penetrante ». (Busi).

Caso I (1). — *Diverticolo di origine congenita.*

S. L., di anni 54, insegnante, da Roma.

Ebbe tifo a 7 anni: difterite a 14. Nel 1923 fu colpito da febbre e tumefazione nel quadrante inferiore destro dell'addome. Fu diagnosticato ascesso periappendicolare che si aprì nella vescica formando una fistola che rimase aperta circa quattro mesi. Nel marzo del 1925 fu colpito da febbre elevata e si trovò abbondante pus nelle urine. Un altro ascesso ebbe un mese dopo e fu di nuovo riscontrato abbondante pus nelle urine.

Soffre abitualmente di stitichezza e ipercloridria.

Lo studio radiologico del torace ha dimostrato, oltre una lieve aortite cronica, l'esistenza di un'*eventratio diaphragmatica* (cupola sinistra altissima quasi cinque dita trasverse al disopra di quella di destra con escursioni respiratorie assai meno ampie, punta cardiaca appare pulsante proprio dentro la cavità gastrica, numerose grandi aree gassose occupanti la regione diaframmatica sinistra).

L'esplorazione radiografica dell'apparato urinario non ha messo in evidenza alcuna immagine da calcolo urinario. La cistografia ha dimostrato un'ipertrofia prostatica, nessun diverticolo, nessun tramite anomalo.

---

(1) I casi I, II, III mi sono stati gentilmente concessi dal prof. Busi.

Il rachide lombare nella sua regione di passaggio al sacro presenta delle alterazioni congenite.



RADIOGRAMMA 1.

Lo studio dell'apparato digerente ha dimostrato uno stomaco grande ma che si svuota con grande rapidità. Nulla di anormale al bulbo del duodeno, ma nella concavità dell'ansa duodenale un *piccolo diverticolo* (v. rad. 1).

A carico del crasso si nota una grandissima mobilità del cieco: nient'altro di anormale a carico dell'apparato digerente.

Questo caso presenta grande interesse sotto due punti di vista.

In primo luogo dimostra che il piccolo diverticolo rinvenuto alla 2ª porz. del duodeno è indubbiamente d'origine congenita. Infatti contemporaneamente alla sua esistenza (scoperta solo mercè lo studio rigoroso, accurato e completo di diversi sistemi dell'organismo e non perchè disturbi speciali a carico del tubo digerente ci avessero orientato verso la sua probabile esistenza), sono state trovate altre anomalie congenite quali l'eventratio diaphragmatica e l'anomalia a carico della colonna lombo sacrale.

In secondo luogo porta un notevole contributo all'argomento della coesistenza dei diverticoli duodenali congeniti accompagnati da altre anomalie dell'organismo, segnalati anche da Letulle, Busch, ecc., e già citati.

CASO II. — *Diverticolo della 2ª porzione del duodeno, di origine acquisita.*
S. B., di anni 53, d. d. casa.

Soffre da circa due anni. Improvvisamente venne colta al mattino da nausea accompagnata da vomito consistente in qualche boccata di materiale spumoso, senza sapore, qualche volta giallastro non accompagnato da dolori.

In seguito avvertì anche pesantezza retro-sternale durante la deglutizione, ed epigastrica, qualche ora dopo i pasti. Mai dolori. Da circa due mesi vomita quasi ogni giorno qualche ora dopo il pasto e avverte pesantezza all'epigastrio. Il vomito è costituito dagli alimenti ingeriti: non esistono residui di cibi ingeriti nei giorni precedenti. Talvolta il materiale vomitato è di colore giallastro e di sapore amaro.

Da una diecina di giorni non vomita più e si sente meglio. Ha emesso qualche mese fa un ascaride per bocca.

Nulla di anormale alla radioscopia del torace.

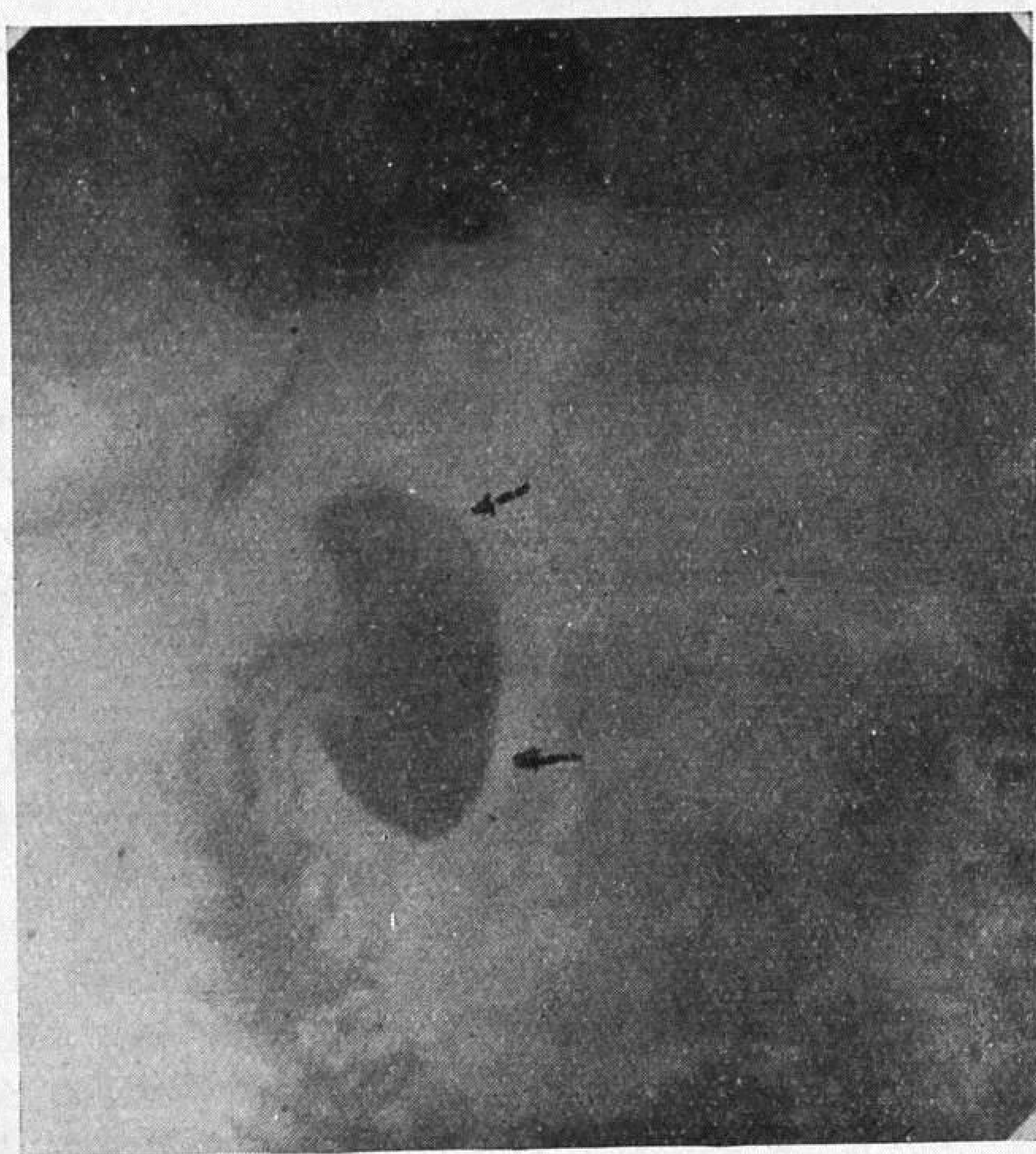
Col pasto di bario (400 cmc.) si osserva uno stomaco contratto, ad uncino, con antro e piloro destro-posti. Peristalsi normale. Nulla di anormale al bulbo duodenale.

Riesaminata circa un'ora dopo la p., ed eseguito anche un radiogramma si è riscontrata un'ombra presso a poco reniforme, della grossezza circa di un



RADIOGRAMMA 2.

mandarino visto di lato, che si inserisce per il mezzo del suo contorno laterale su di un peduncolo che fa seguito con la porzione discendente del duodeno. Quest'ombra, che pare un diverticolo (rad. 2), è situata nel quadrante addomi-



RADIOGRAMMA 3.

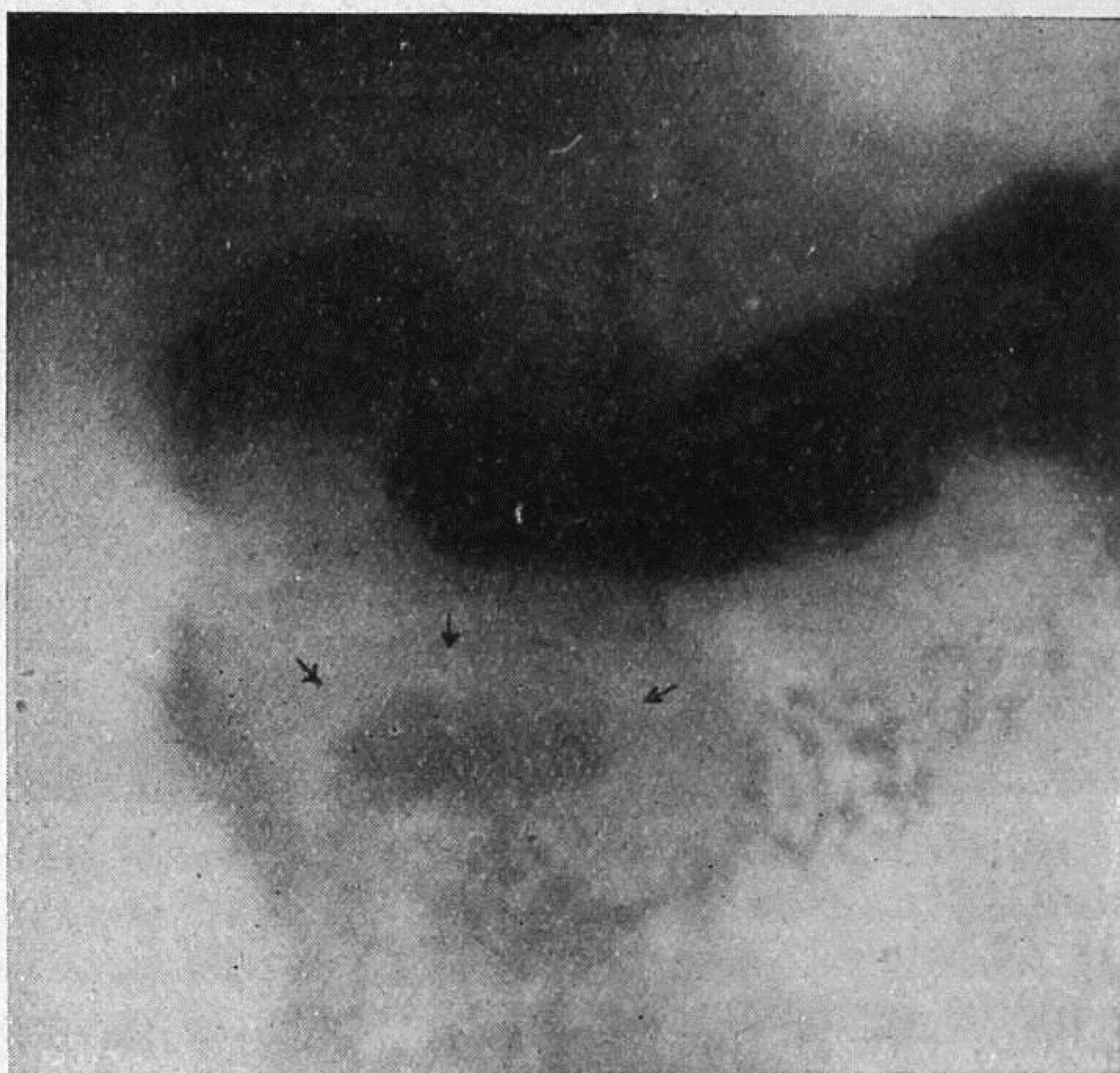
nale superiore destro. Nulla a carico del resto del tenue. Non immagini di ascaridi. Lo svuotamento gastrico procede in modo normale. Due ore dopo il pasto opaco, piccolo residuo gastrico. Ombra diverticolare come sopra (rad. 3).

Dopo 4 ore e mezzo dal pasto: stomaco vuoto: diverticolo ancora visibile. L'aspetto del diverticolo appare un pò mutato confrontando i radiogram-

mi II° e III°. Verosimilmente si tratta della presenza di contrazioni della parete diverticolare provvista di muscolatura (fenomeno di Freud).

CASO III. — *Diverticolo della 3ª porzione del duodeno con probabile ulcera.*
C., di anni 60, muratore.

Un anno fa ebbe itterizia senza febbre che durò parecchie settimane. E' da allora che non si sente più bene. Avverte un forte dolore all'epigastrio da qualche tempo, continuo: vomita dopo il pasto di tanto in tanto. E' profondamente anemico e deperito.



RADIOGRAMMA 4.

All'esame radiologico stomaco e bulbo nulla di anormale; nella 3ª porzione del duodeno si osserva un'ombra diverticolare. (rad. 4).

Dopo un mese si presenta sempre molto pallido. In questi giorni ha avuto melena. Appetito conservato.

Con 200 cmc. di bario l'immagine del diverticolo è sempre reperibile nell'ansa duodenale a forma di fungo col cappello in alto. Dolente la pressione esercitata sul diverticolo.

La nota caratteristica di questo caso di diverticolo del duodeno è la sua dolorabilità alla pressione.

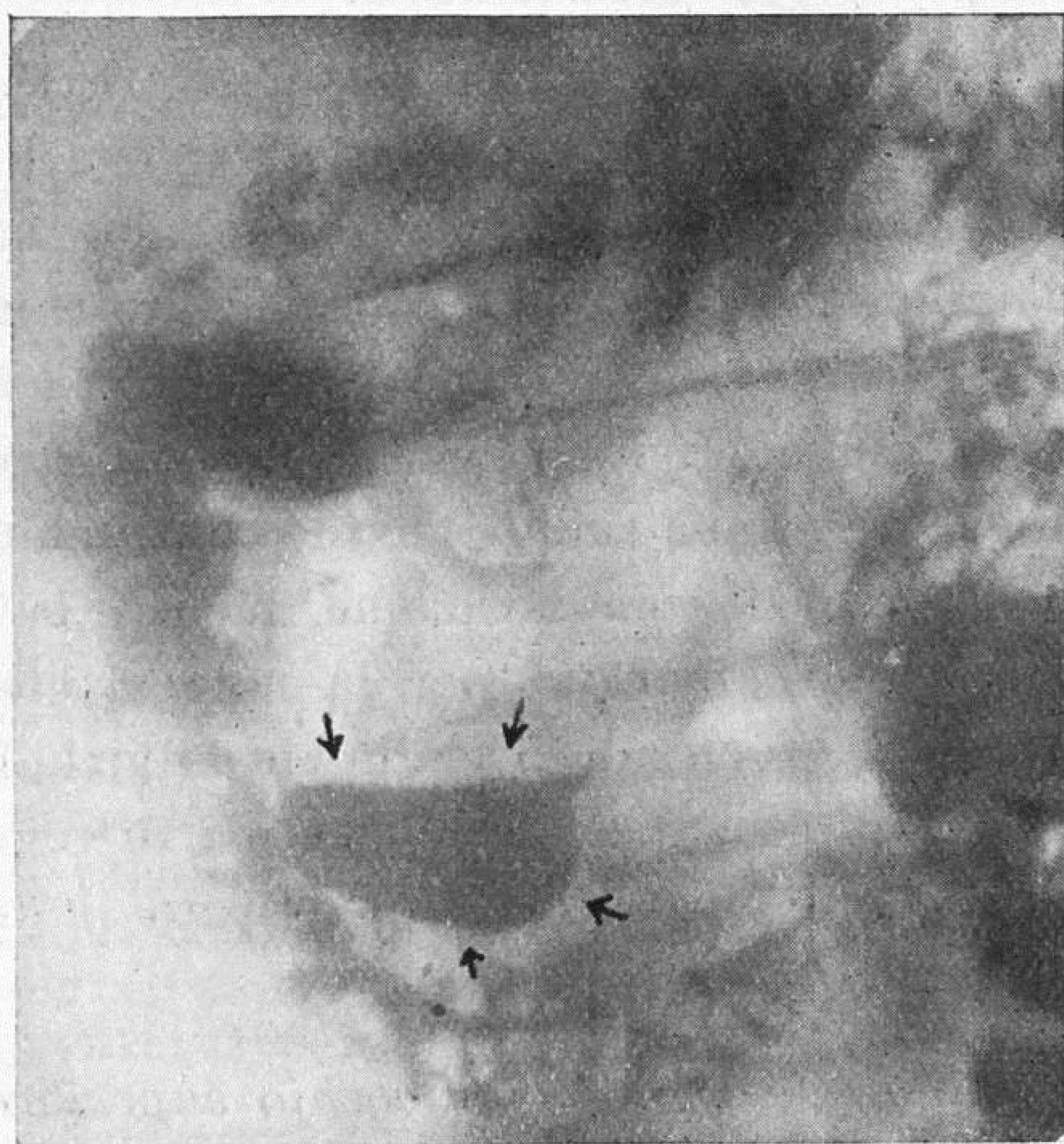
Da ciò che si è detto prima sappiamo che i diverticoli non sono in genere dolenti alla pressione, quindi con verosimiglianza si può ammettere che esista un'ulcera in corrispondenza di esso: e ciò è reso tanto più verosimile dalla melena avuta dal paziente.

CASO IV. — *Diverticolo del duodeno da trazione.*
M. G., di anni 50, contadino, da Allumiere (Roma).

E' stato sempre bene fino al marzo dello scorso anno, epoca in cui fu colpito da lievi dolori addominali vaghi e senso di peso dopo i pasti. Non accusa altri disturbi. Nel gennaio di quest'anno tali dolori si sono ripresentati: essi intervenivano prima dei pasti, si calmavano con l'ingestione dei cibi, e dopo poco ricomparivano. Avverte spesso eruttazioni acide: non ha vomito, avverte senso di dolore lungo l'esofago, e sensazione di peso dopo i pasti. Sta meglio se sta in riposo. E' deperito. L'appetito è conservato. Mai febbre. Soffre di stitichezza. Minzione normale.

Si presenta all'esame il 2-6-1927.

L'indagine radiologica mette in evidenza:
Niente di notevole al torace.
Notevole quantità di gas nella flessura lienale del colon. Si somministra il pasto americano (latte, acqua, ana cmc. 200, solfato di bario gr. 100) in tre riprese.
Lo stomaco non presenta alcun che di notevole: è tonico; la peristalsi è normale. Nelle varie osservazioni radioscopiche eseguite dopo aver messo il paziente in posizione orizzontale sul fianco destro per favorire il riempimento del duodeno si nota il bulbo di forma regolare, non dolente alla pressione.
A carico della 2ª porzione del duodeno e precisamente circa nella sua metà si nota un'ombra opaca, rotondeggiante, della grandezza di circa una piccola noce, situata medialmente e posteriormente; è unita al lume intestinale mediante un colletto piuttosto ristretto.



RADIOGRAMMA 5.

Colle manovre palpatorie si riesce a riempire e a svuotare questa formazione con facilità. Non si provoca alcun dolore colla pressione. Quest'ombra è rimasta visibile circa 2 ore e mezzo.
Niente è risultato a carico del resto dell'apparato digerente. Dati i caratteri di questa formazione e cioè: sede, volume, forma, insensibilità, comunicazione col duodeno, si fa diagnosi di diverticolo della 2ª porzione del duodeno. (rad. 5).
Fu consigliato un intervento chirurgico che fu praticato l'8-6-1927. (Operatore prof. Margarucci).
« Narcosi eterea — Lap. mediana X-O.
Reperto: stomaco evidentemente non aumentato di volume, vuoto, non a pareti iperplastiche o ipertrofiche; non abbassato. Fegato normale. Visibile bene la prima porzione del duodeno fino al 1° angolo, libero, e alquanto dilatato. Nessuna lesione organica (ulcus) presente sulle pareti, come pure nessuna lesione sulle pareti gastriche e sul piloro. *La 2ª porzione del duodeno è invece aderente alla faccia inferiore del cistico e della parete vescicolare*, cosicchè non se ne vede chiaramente il margine destro.
Tuttavia alla ispezione come alla palpazione non si riscontra alcuna formazione anormale. Nessun calcolo alle vie biliari nè extraepatiche. Ad esplorare il duodeno in tutta la sua estensione si procede dapprima alla distruzione (facile) delle adesioni colla faccia inferiore delle vie biliari. Così può essere messa in evidenza tutta la 2ª porzione del duodeno con la testa del pancreas normale: si vede chiaramente tutto il coledoco le cui pareti non sono nè dilatate nè ispessite. Si nota solo la presenza di linfoghiandole modestamente in-

grandite. Ad esplorare l'angolo duodenale inferiore e la terza porzione del duodeno si apre la pagina inferiore del mesocolon trasverso, in vicinanza del Treitz, in uno spazio avasale a sinistra dell'arteria colica destra. Così può essere esplorata tutta la porzione inferiore del duodeno fino all'anello di Treitz. Tanto è chiara la propaggine anatomica, che il duodeno può essere estratto col relativo pàncreas fuori della breccia operatoria. *Non si riscontra nessun diverticolo*. L'esplorazione si spinge fino alla porzione terminale del duodeno e alla prima ansa digiunale: nulla. Il solo fatto anormale che si riscontra consiste in questo: che la prima ansa digiunale subito dopo il legamento di Treitz anzichè discendere rettilinea forma una specie di spirale ascendente col giro da destra a sinistra per adesioni alla faccia anteriore del mesocolon. Null'altro a carico del rimanente intestino.

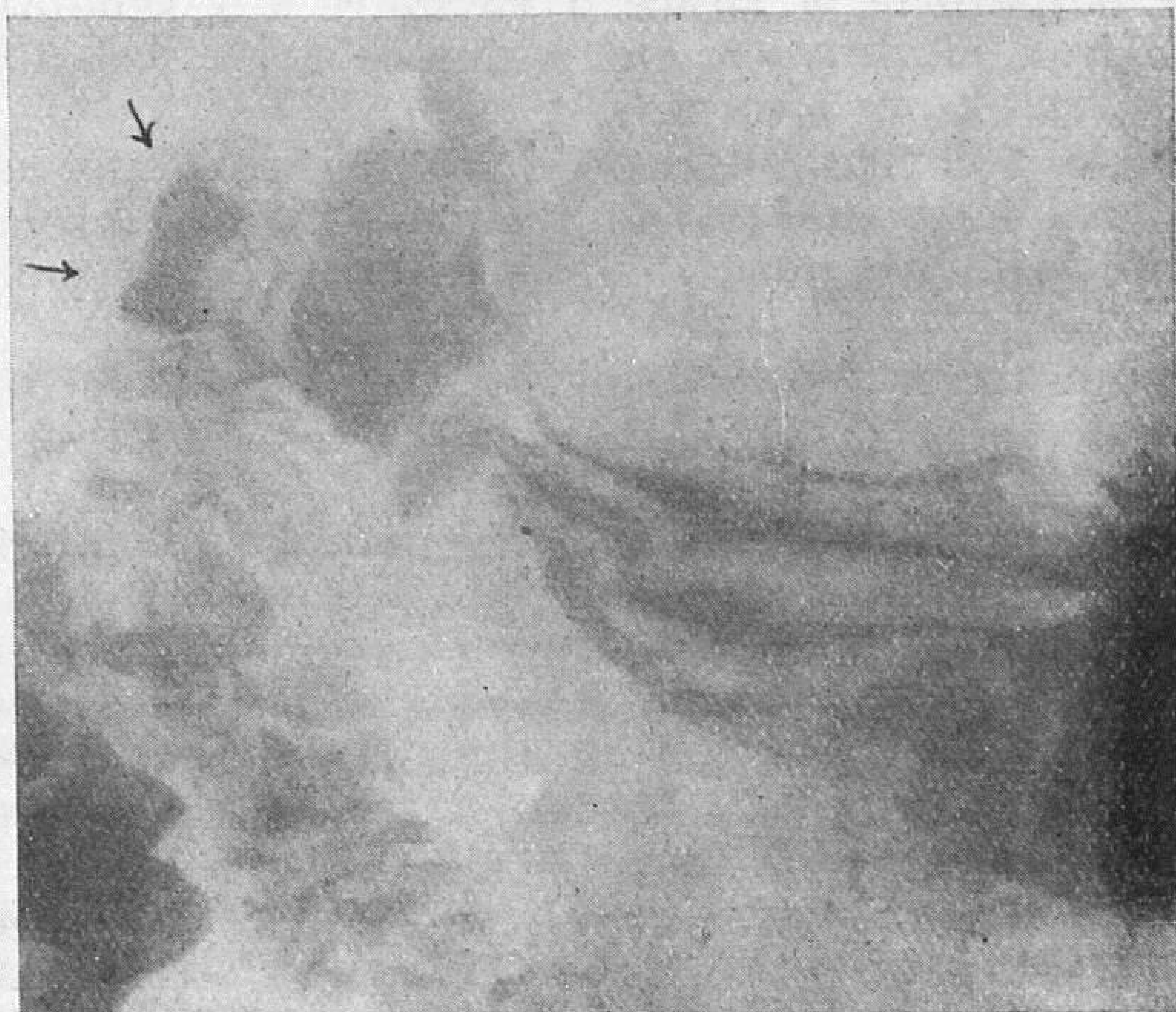
La parete intestinale del tratto discendente (2ª *porzione*) *accenna ad una estroflessione a larghissima base corrispondente al tratto aderente delle vie biliari, ma non si può parlare di diverticolo* ».

Questo caso per l'apparente disaccordo esistente fra l'indagine radiologica e il reperto chirurgico merita qualche parola di spiegazione. I radiogrammi presentano chiaramente un'ombra diverticolare rotondeggiante situata medialmente alla seconda porzione del duodeno e comunicante con esso con un colletto piuttosto largo. Il chirurgo ha osservato una estroflessione a larghissima base della parete duodenale aderente alle vie biliari. Probabilmente ciò può essere dovuto al fatto che all'esame radiologico le contrazioni delle fibre muscolari abbiano ristretto il tratto di comunicazione, mentre la muscolatura era rilasciata durante l'operazione chirurgica per la narcosi eterea. Il chirurgo ha osservato che questa estroflessione aderiva alle vie biliari. Perciò noi pensiamo che si tratti di un diverticolo da trazione formatosi in seguito a una periduodenite e pericolecistite le cui aderenze hanno stirato il duodeno verso le vie biliari.

CASO V. — *Ombra diverticolare del ginocchio superiore del duodeno.*

L. T., di anni 58, casalinga.

Niente nell'anamnesi remota. Da circa tre anni soffre di dolori prevalentemente localizzati all'epigastrio, che si irradiano spesso alle spalle; tali dolo-



RADIOGRAMMA 6.

ri compaiono 2-3 ore dopo il pasto e sono specialmente intensi di notte; a volte si calmano con l'ingestione di alimenti. Mai vomito, talvolta acidità e bruciori allo stomaco. Non febbre, nè melena.

Non è deperita.

L'e. o. fa notare un punto doloroso all'epigastrio.

La radioscopia del torace e addome a digiuno non mette in evidenza nulla di notevole.

L'indagine del tubo digerente mostra uno stomaco normale.

Alla base del bulbo duodenale si nota una piccola nicchia, evidentemente segno di ulcera duodenale.

Nel ginocchio superiore del duodeno appare costante e in tutti i radiogrammi un'ombra diverticolare situata all'esterno della concavità duodenale (rad. 6). Detta ombra ha la grandezza di circa un fagiolo, ha contorni netti (manca lo stampo delle valvole conniventi), presenta in posizione eretta un'ombra di bario inferiormente e un'ombra di gas superiormente, è dolentissima alla pressione. Persiste anche a stomaco vuoto. E' un'ulcera penetrante a sede poco comune, o è un diverticolo da trazione per pregressa periduodenite infiammato o contenente un'ulcera?

Entrambe queste ipotesi potrebbero esser giuste; ma, non avendo la paz. voluto sottoporsi a un atto operativo, la risposta resta dubbia.

Caso VI. — *Ombra diverticolare del ginocchio inferiore del duodeno.*

F. N., di anni 37, meccanico.

Niente al gentilizio.

A 12 anni fu colpito da insolazione con febbre elevata che durò circa 15 giorni; gli residuarono turbe mentali che persistettero per qualche mese. In seguito stette sempre bene sino alla primavera dello scorso anno.

In questo periodo cominciò a notare dopo il pasto del mezzogiorno un senso di pesantezza alla regione epigastrica. Alla pesantezza seguirono, ad intervalli, dei dolori nella stessa regione che si accentuano di quando in quando durante la giornata. Contemporaneamente notò debolezza e inappetenza.

Dice di essere dimagrito di circa tre chili dall'inizio dei disturbi.

Non ebbe mai ematemesi, nè vomito, nè bruciori allo stomaco, nè eruttazioni. Non soffre di tachicardia, nè di sudori, nè tremori.

E. O. — Individuo ben conformato, di costituzione fisica robusta.

Nulla di notevole all'esame dei diversi apparecchi.

Pulsazioni frequenti: 108 al minuto.



Radiogramma 7.

Decubito prono. Trenta minuti dopo l'ingestione del pasto opaco.

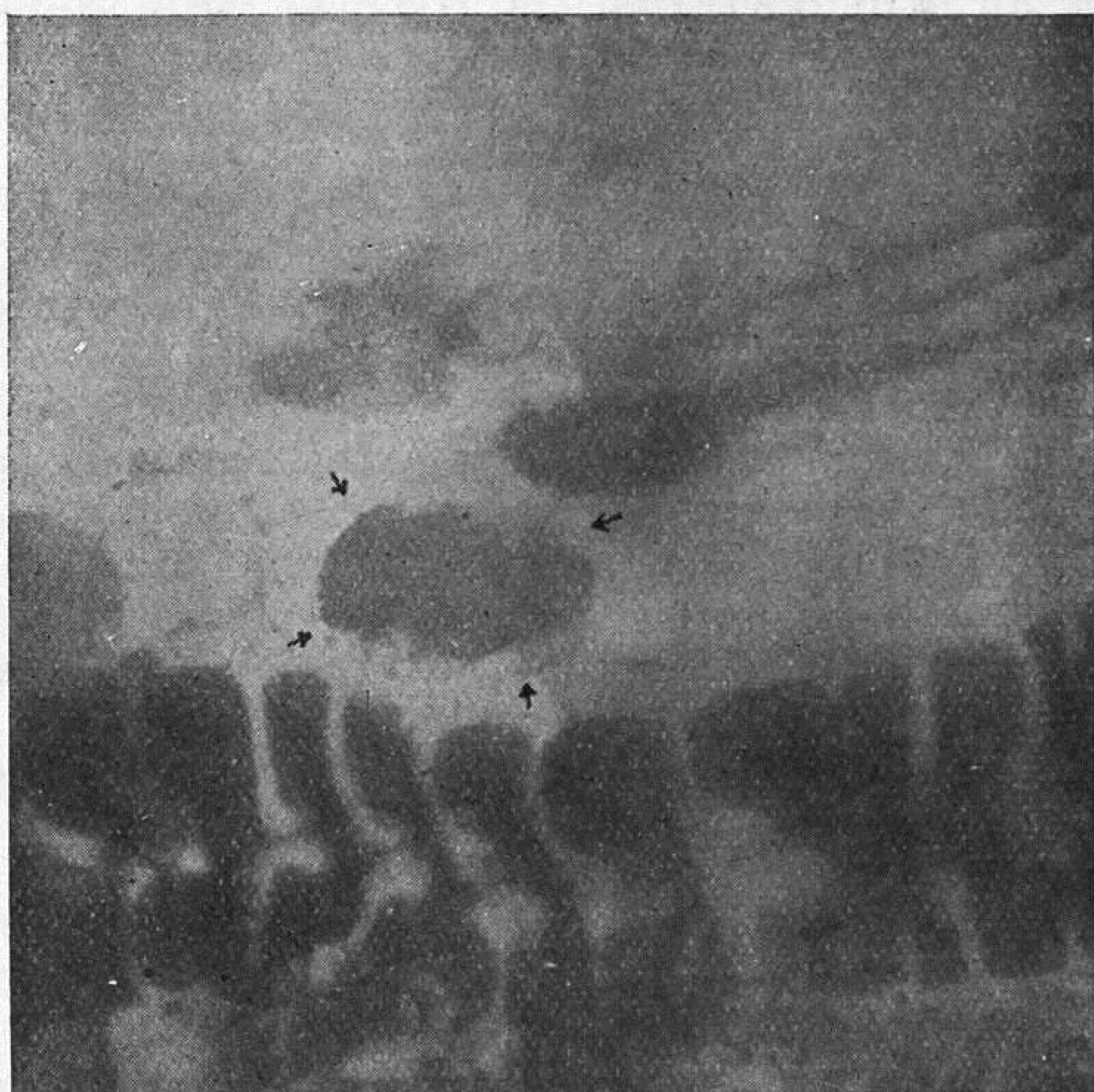
Esame radiologico: La radioscopia del torace e dell'addome a digiuno non mette in evidenza nulla di anormale.

L'esame dell'apparato digerente fa notare uno stomaco normale di forma e grandezza, col polo caudale che arriva circa a livello della bicrestoiliaca. Il bulbo del duodeno si riempie facilmente e si presenta con la sua forma triangolare. Nessun dolore di pressione sia allo stomaco che al bulbo duodenale. In corrispondenza del ginocchio inferiore del duodeno, dal lato della concavità dell'ansa, si nota un'ombra opaca ovalare, subito all'interno del duodeno, non dolente alla pressione.

Tale ombra, che appare appartenente al duodeno, si rende visibile appena questo si riempie (rad. 7) e permane anche a stomaco quasi del tutto vuoto (rad. 8). Data la sede, la persistenza, i caratteri, la comunicazione col duodeno, si deve ammettere trattarsi di un diverticolo del ginocchio inferiore del duodeno.

Lo svuotamento gastrico si compie molto rapidamente.

Dopo 45' dall'ingestione del pasto lo stomaco è quasi completamente vuoto ed appare riempito il colon sino alla flessura splenica (rad. 7).



RADIOGRAMMA 8.
Decubito prono. Quarantacinque minuti dopo l'ingestione del pasto.

Il rapido passaggio del pasto opaco attraverso il tubo digerente ci dimostra che gli sfinteri non hanno funzionato. In altre parole lo sfintere pilorico, l'ultima ansa ileale (che secondo Busi ha funzione di sfintere), lo sfintere di Busi, lo sfintere di Hirsch, lo sfintere di Cannon, deputati tutti a trattenere il cibo in questa o quella sezione del canale alimentare per un tempo più o meno lungo per una perfetta digestione, in questo caso non si sono contratti, e di qui il rapido passaggio degli ingesti opachi.

Osservando inoltre il Rad. 8 si vede nel colon traverso l'imagine della tenia longitudinale contratta.

Come si spiegano questi fatti?

Si deve pensare a un'eccitazione del simpatico, prima di tutto per la frequenza delle pulsazioni, in secondo luogo perchè si ha un rilasciamento completo di tutti gli sfinteri (a fibre muscolari circolari), funzionanti con molta verosimiglianza attraverso stimoli vagali, mentre si ha una contrazione delle tenie longitudinali, in certo modo antagoniste degli sfinteri.

Il rinvenimento del diverticolo duodenale, non dolente alla pressione, il quale si svuota con una certa rapidità, non può essere chiamato in causa per spiegare i disturbi accusati dal paziente, e perciò in questo caso si può parlare di diverticolo duodenale congenito.

LETTERATURA.

(1) Assmann. Klin. Röntgendiagnostik, pagg. 553-555; Vogel, Leipzig, 1924.
(2) Akerlund. Hygeia, 1919, vol. LXXI, p. 449; Fortschr. a. d. geb. d. Röntgenstr., Bd. 25-26.
(3) Balli. *Sul limite fra il normale e il patologico nella radiologia del tubo digerente.* Modena, Casa Editr. Orlandini, 1922.
(4) Baldwin. Anat. Recl., vol. V, p. 121, 1911.
(5) Buschi. Virchow's Arch. für path. Anat., vol. CXXVI, p. 121, 1921.
(6) Busi. In Taddei: *Trattato di diagnostica chirurgica.* U.T.E.T., 1924.
(7) Busi. *L'esplorazione radiologica del tubo digerente.* S.T.E.T., Ferrara.
(8) Busi. *Reperti radiologici di 2 casi di fistola cistico-duodenale.* III Congr. Naz. di Rad. Medica, 1920.
(9) Baron und Barsony W. Kl. W., 1912, 42.
(10) Bergmann. M. Kl., 1926, 48.
(11) Bensaude et Vasselle. *Les diverticules du duodénum.* Arch. des maladies de l'app. digestif etc., t. XVI, n. 8, ottobre 1926.
(12) Case. *Roentgen observations of the duodenum ecc.* American Journal of Roentgenology, vol. III, pag. 14, 1916.
(13) Id. *Diverticula of small intestine ecc.* J. A. M. A., vol. LXXXV, pag. 279, nov. 1920.
(14) Id. *X Ray Examination of the alimentary tract.* The Southwort Company, Troy N. Y.
(15) Grégoire. *Le diverticule du duodénum: Anat. Pathol. et traitement,* Paris Médical, 1926, n. 43.
(16) Maclean. *Diverticula of the duodenum.* Surgery, Gynecol. a. Obstetrics, lug. 1923.
(17) Id. *Duodenal diverticulitis.* Annals of Surgery, part. 409, gennaio 1927.
(18) Sabatini. *Studio sui diverticoli del duodeno.* Policl., Sez. medica, anno 1927.
(19) Montanari. Radiologia Medica, 1923, n. 10.
(20) Saraceni. Ibid., 1921, n. 9.
(21) F. Polgàr. Fort. a. d. geb. d. Roentgenstr., 1927, Bd. XXXV, H. 6.
(22) Zehbe. Ibid., XXVIII, Bd. 28, H. 5.
(23) Id. Ibid., XXIX, Bd. 28, H. 5.

Questo lavoro è pervenuto in redazione il 20 novembre 1928.

II.

Spedali civili di Genova

Contributo alla fisiopatologia clinica delle nefropatie.

Prof. M. Gelera, vice-primario.

Siccome nei vari meccanismi deputati al mantenimento della isojonia del sangue ha grande importanza l'attività renale, si comprende come specialmente nelle nefropatie siano stati studiati i perturbamenti del mezzo jonale. Però, pur essendo oramai numerosi i lavori inerenti a questo argomento, esistono ancora numerose lacune e discordanze sicchè io ne ho ripreso lo studio considerando alcuni componenti chimici del sangue (calcio, potassio, glicosio, colesterina, riserva alcalina) nelle diverse forme cliniche di nefropatie. E questo allo scopo di portare un contributo alla soluzione dell'importante e tanto difficile argomento il quale oltre a delucidare maggiormente l'essenza fisiopatologica delle nefropatie può portare degli insegnamenti utili alla clinica ed alla terapia.

Riassumerò brevemente quanto allo stato attuale risulta dai lavori dei diversi osservatori.

Calcio e Potassio. — Mogena e Carbajo (1) in otto nefropatici cronici trovarono ipocalcemia con valori oscillanti tra 3-9 mgr. %. Dall'esame dei loro casi non risulta che questa ipocalcemia fosse in rapporto a determinati tipi di nefropatia chè trovarono valori bassi tanto in individui con edemi generalizzati che in quelli senza edemi. Essi però poterono osservare che l'ipocalcemia era tanto più bassa quanto più alta si comportava la quantità dell'urea sanguigna e quanto più bassa era la riserva alcalina. Secondo Mogena e Carbajo l'ipocalcemia avrebbe un valore prognostico della massima importanza avendo essi riscontrato l'esito letale in quegli individui che presentavano i più bassi valori di calcio.

Nelken e Steinitz (2) osservarono calcemia al disotto di 9 mgr. % nelle nefriti azotemiche, mentre nell'eclampsia e negli stati pseudouremici senza aumento della azotemia la calcemia è normale. Essi non constatarono diminuzione del Ca sanguigno nella somministrazione sperimentale di abbondanti quantità di urea.

Zondek, Petow e Siebert (3) trovarono diminuzione del calcio sanguigno nei nefropatici con grave perturbamento nella funzione renale.

Schmitz, Rohdenberg e Myers (4) videro quantità di calcio minore di 7 mgr. nelle nefropatie croniche con accessi eclampsici, mentre Davies (5) osservò ipocalcemia in tutte le nefropatie.

Diminuzione del calcio sanguigno nelle nefropatie venne constatato anche da Marriott e Howland (6), Halverson (7), Bergein (8), Mohler (9), Feigl (10). Quest'ultimo trovò delle cifre anche di 4 mgr. %.

L'ipocalcemia nelle nefropatie venne attribuita a diverse cause. E precisamente:

a) alla diminuzione delle proteine del plasma [Salvesen e Linder (11)] osservabile in molte nefropatie; perchè appunto il calcio nel plasma è unito in gran parte alle albumine che rappresentano il 30-45 % del plasma;

b) all'aumento dell'azotemia (Zondek, Petow, Siebert). Anche Wesselow (12) osservò che la diminuzione del calcio era parallela alla ritenzione di urea;

c) all'idremia. Nelken e Steinitz al contrario istituirono delle ricerche dalle quali risulta che l'idremia non dà ipocalcemia;

d) all'aumento dei fosfati [Greenwald (13), Fetter (14), Becher (15), Schmitz, Rohdenburg e Meyers, György (16), Marriott e Howland].

Binger (17) provocando ipocalcemia negli animali con l'iniezione di fosfati, osservò che quando iniettava del fosfato basico o neutro coll'ipocalcemia si manifestavano segni di tetania mentre questi non si manifestavano con l'iniezione di fosfato acido che pure provocava ipocalcemia. Questo fatto spiegherebbe il perchè le nefropatie con acidosi non presentano sintomi tetanici pure avendo cifre basse di calcio sanguigno. Anche Tisdall ha constatato una diminuzione del calcio sanguigno con diminuzione dei fosfati inorganici dopo iniezione endovenosa di fosfato sodico bibasico.

Oltre al calcio nelle nefropatie venne studiato l'jone antagonista cioè il potassio. Infatti contemporaneamente alla diminuzione del Ca fu trovato aumento del K. [Beckmann (18), Zondek, Petow e Siebert, Vilkins e Kramer (19)].

Gollwitzer-Meier (20) osservò durante la formazione di edemi una diminuzione di anioni (Cl, SO_4, PO_4) ed aumento dei cationi (K e Na) nel siero; nello svuotamento degli edemi l'opposto.

Dopochè Veil (21) in base all'abbassamento del Δ sanguigno suppose che un aumento dei minerali nel sangue sia molto importante per il verificarsi della diuresi. Noguchi (22) dimostrò nella diuresi da novasurol un aumento di K nel sangue, e nelle nefropatie croniche trovò spesso un notevole aumento di K nel siero; così pure nei cani nefrectomizzati, sebbene l'aumento del K non sia sempre molto forte.

Secondo Boyd e Courtney (23) al contrario il contenuto di K nel sangue è indipendente dal tipo di nefrite o da eventuali sintomi tossici ed esso è sempre in quantità normale. Pare che non s'arrivi a ritenzione di K nei tessuti e che i reni mantengano la proprietà di eliminare i sali di K. Secondo altri AA. invece l'aumento del K si osserverebbe nelle sclerosi renali, mentre mancherebbe nelle forme idropigene.

Infine l'aumento di K fu ammesso come causa dell'uremia. Secondo Wolhard (24) la ritenzione di sostanze urinarie per spiegare l'uremia può dipendere (oltre che dall'urea e da sostanze organiche ignote) dai sali di potassio.

Mark (25) trovò che l'urea nelle concentrazioni che si riscontrano nell'uremia non dà nel cane insufficiente di reni, nè ipertensione, nè intossicazioni, mentre dopo alimentazione con carne subentrano intossicazione ed ipertensione; nel siero non aumentano nè le sostanze aromatiche nè l'acido urico. Vien naturale di pensare a turbe del ricambio minerale tanto più che nel cane insufficiente con alimentazione carnea v'è aumento di K.

La partecipazione dei sali di K al quadro tossico uremico fu sostenuta da Feltz e Ritter (26), Limbeck (27); però vi si oppone il fatto che negli animali uremici non si vide aumento di K. Per contro Smillie (28), ottenne segni tossici imponenti in un nefritico dopo somministrazione di KCl; e conigli con nefrite da uranio morirono dopo l'assunzione di un gr. di KCl, mentre i normali sopportarono benissimo anche 3 o 4 gr. della medesima sostanza. Nell'uomo normale l'assunzione di KCl aumenta il K sanguigno senza alcuna molestia.

Payan e Berthier (29) non danno alcuna importanza nella genesi dell'uremia al frequente aumento di K constatato nel sangue. Anche Rabinowitch (30) cita 9 casi morti per urenia senza perturbamento del rapporto normale di Na:K:Ca:Mg.

Già 40 anni fa del resto Fleischer (31) riteneva che l'azione dannosa dell'urea viene aumentata dall'aumento di minerali nell'uremia.

Hartwich e Hessel (32), provocando delle forme di uremia sperimentale (nefrectomia, legatura degli ureteri) osservarono aumento costante del K e diminuzione contemporanea del Ca. Ipocalcemia ed iperpotassiemia non si osservarono provocando l'uremia sperimentale coll'anastomosi ureterovenosa [Hartwich e Hessel, Galehr e Ito (33)]. L'aumento del K ottenuto nelle forme di uremia sperimentale non sembra però in stretto rapporto col quadro tossico chè l'esito letale si ebbe con valori differenti di K (Nelken e Steinitz) per quanto molti sostengono che i fenomeni tossici con l'iniezione di urina nelle vene ottenuti da Brucke, Bouchard ed Hijmans van den Bergh (34) debbono essere attribuiti ad una azione salina specialmente del K. Anche il rapporto K:Ca non si è mostrato in queste forme di uremia sperimentale direttamente in rapporto con i fatti tossici, perchè negli animali nefrectomizzati o con ureteri legati che rimangono in vita più a lungo, dimostra uno spostamento del quoziente molto maggiore che in quelli con anastomosi uretero-venosa.

Nelle nefropatie il K si comporterebbe in modo parallelo all'urea. Ed infatti Mark e Kohl-Egger (35) somministrando urea ad animali osservarono aumento del K nel sangue.

Sull'importanza diagnostica e prognostica del Ca e del K nelle nefropatie non tutti gli AA. sono d'accordo. Così mentre Nelken e Steinitz non attribuiscono loro nessuna importanza Zondek, Petow e Siebert ritengono che la diminuzione del calcio si può già constatare anche quando le comuni prove funzionali del rene non svelano ancora nessun segno di insufficienza renale. Gli stessi AA. attribuiscono al Ca ed al K una grande importanza anche prognostica e così pure Wesselow, Mogena e Carbajo. Questi ultimi ad esempio riferiscono un caso in cui la calcemia da mgr. 6,2 % scese a mgr. 5,3 % prima della morte.

Glicosio. — Fu trovato aumentato nel sangue dei nefritici acuti [Silvestri ed Aiello (36), Grigaut (37), Brodin e Rouzaud (38)] e nelle nefropatie croniche [Nishi (39), Neubauer (40), Frank (41), Isaac (42), Weilaud (43), Wiesel e Schur (44), Haselberg (45), Farany (46)].

Barlocco (47) invece non trovò modificazione del glicosio nel sangue nei nefropatici ed uguali risultati ebbero William (48), Humphrey e Lépine (49). Questi ultimi osservarano iperglicemia soltanto nei casi complicati da uremia.

Quale sia l'origine dell'iperglicemia nelle nefropatie non si conosce ancora. Secondo alcuni essa dipenderebbe dall'alterata funzionalità del rene, secondo altri (Grigaut, Brodin e Rouzaud) da un'alterazione prodotta nel ricambio e secondo altri ancora [Janeway e Geyelin (50)] dall'ipertensione arteriosa.

Pibram e Klein (51) non sempre trovarono parallelismo fra ritenzione d'azoto e glucosio sanguigno. Essi trovarono nelle nefrosi ipoglicemia senza contemporanea diluizione del sangue; nella sclerosi renale iperglicemia; nell'uremia vera iperglicemia contemporaneamente all'azotemia.

Secondo Bierry, Rathery e Bordet (52) mentre lo zucchero libero nel sangue non subisce modificazioni regolari e costanti nelle nefropatie, lo zucchero combinato si presenta abnormemente elevato tanto nelle forme acute che in quelle croniche. Anzi l'aumento della glicemia proteica secondo questi AA. avrebbe un'importanza prognostica grande; ed infatti essi osservarono che i casi nei quali l'iperproteidoglicemia supera i gr. 2 ‰ furono seguiti dall'esito letale. Risultati opposti ottennero invece Lépine (53) e Condorelli (54). Il primo in un nefritico uremico non trovò aumento dello zucchero combinato ed il secondo nelle diverse forme di nefropatia trovò:

nei nefritici uremici con ritenzione azotata aumento del glucosio libero, mentre lo zucchero combinato si mantiene nelle sue normali proporzioni con il glucosio libero (55 %);

nelle glomerulo-nefriti con aumento dell'azotemia e della pressione arteriosa e nelle nefrosi valori normali sia del glucosio libero che di quello combinato;

nelle sclerosi renali aumento del glucosio libero con diminuzione di quello combinato.

Colesterina. — Fu studiata nelle diverse forme di nefropatie. E precisamente risultò:

a) nella glomerulo-nefrite in quantità normale secondo alcuni [Signorelli (55), Stepp (56)] ed in quantità elevata secondo altri [Henes (57), Signorelli (58), Stepp (59), Chaletow (60), Condorelli (61)];

b) nelle sclerosi renali maligne aumentata [Pibram e Klein (62)];

c) nelle nefrosi fortemente aumentata [Stepp, Bauer, Skuteski, citati da Munk (63)].

Secondo alcuni l'aumento della colesterinemia nelle nefropatie starebbe sempre a dimostrare una partecipazione della parte tubulare del rene [Port (64), Chauffard e Grigaut (65), Pibram (66), Widal, Munk, Weil e Landet (67)] la nefrite avrebbe cioè un'impronta nefrotica.

La genesi dell'ipercolesterinemia è ancora assai discussa: per essa rimando alla recente monografia di Bufano (68) il quale cerca di spiegarla prendendo in considerazione i vari meccanismi che possono generare l'ipercolesterinemia:

a) la diminuita eliminazione per gli emuntori naturali;

b) l'aumentata produzione endogena;

c) la messa in libertà dagli organi e dai tessuti;

d) la mancanza di fissazione da parte degli organi e dei tessuti.

Solo qui dirò che con ogni probabilità l'ipercolesterinemia nelle nefropatie è dovuta « alla liberazione di colesterina dei tessuti e alla impossibilità per i tessuti di assorbire la colesterina alimentare » (Bufano).

Secondo Henes (69) una forte ipercolesterinemia sarebbe nelle nefropatie di prognosi favorevole mentre invece la prognosi diventa riservata quando l'ipercolesterinemia diminuisce nel mentre aumenta l'azotemia. Ed infatti nelle nefropatie l'ipercolesterinemia diminuisce con l'avvicinarsi dell'uremia e dell'*obitus* [Malerba (70), Grigaut, Laroche Weil, Weltmann (71), Bachmeister (72), Henes (73), Signorelli, Giani (74), Pibram e Klein]. Ma il comportamento inverso tra colesterinemia e azotemia non è da tutti confermato e mentre Chauffard sostiene che coll'aumento dell'azoto nel sangue diminuisce la colesterina, molti altri autori negano tale comportamento.

L'aumento della colesterina nel sangue dei nefropatici pare non abbia nessun rapporto con altri sintomi della nefropatia e cioè coll'albuminuria e con gli edemi [Chauffard, Bachmeister e Henes (65), Signorelli (66), Giani (67)], con la pressione arteriosa [Signorelli, Henes, Weltmann, Cantieri (75), Widal (76), Giani], e con la retinite albuminurica, per quanto Chauffard ritenga che questa sia dovuta a depositi di eteri colesterinici nella retina quale conseguenza diretta dell'ipercolesterinemia. A questa teoria molti obbiettano che la retinite manca sempre nelle nefrosi nelle quali l'ipercolesterinemia è molto elevata [Kollert (77), Hahn e Wolff (78), Stepp, Chaletow].

Riserva alcalina. — La riserva alcalina o per meglio dire l'equilibrio acido basico nel decorso delle nefropatie è stato molto studiato sia negli animali che nell'uomo. Noi qui ricorderemo le ricerche più importanti.

Beckmann e Meier (79) osservarono che nei conigli nefrectomizzati la riserva alcalina del sangue dipende esclusivamente dall'apporto coll'alimentazione di valenze acide o basiche. Essa con dieta acida (avena) diminuisce mentre con dieta basica (fieno e patate) aumenta. Gli stessi AA. osservarono pure che riducendo il parenchima renale ad un terzo del volume normale la riserva alcalina si comporta allo stesso modo con tendenza alla ritenzione delle valenze basiche assai maggiori delle acide e che il perturbamento dell'equilibrio A.B. in questi casi dapprima viene compensato dalla ventilazione polmonare in modo che la reazione attuale del sangue viene mantenuta nei limiti normali, mentre nell'ulteriore decorso subentra una scom-

penso dovuto alla deficienza della riserva alcalina; il centro del respiro si paralizza e la reazione attuale viene spostata verso la parte acida.

Acidosi fu pure trovata da Goto (80), nei reni sperimentalmente ridotti, da Elmendorf (81) nelle nefrosi sperimentali da uranio, da Mac Nider (82) negli animali avvelenati da sublimato, da Wallace (83) usando veleni che agiscono ledendo tutti i capillari e quindi anche quelli dei reni (tossina difterica, uranio, cantaride).

Nell'uomo V. Jaksh (84) per il primo dimostrò acidosi durante l'uremia. Successivamente moltissimi altri AA. riscontrarono acidosi nelle nefropatie sia con fatti uremici che senza [Straub e Schlayer (85), Poggio (86), Pirondini (87), Kuhlmann (88), Elmendorf (89), Kreiblich (90), Rolly (91), Porges (92), Poulton (93), ecc.].

Secondo Delore (94), sono specialmente le nefropatie acute e subacute quelle che più facilmente vanno incontro ad acidosi. Peabody (95) sostiene che l'acidosi si trova nelle nefriti complicate con uremia ma che non si può considerare l'acidosi come causa dell'uremia perchè vi sono dei casi con fenomeni uremici senza acidosi. Così pure Lichtwitz (96), partendo dal fatto che mentre coll'introduzione di alcali si modifica l'acidosi il quadro uremico (fatto constatato anche da Poggio e da Pirondini) rimane invariato, sostiene che l'acidosi è una manifestazione parallela all'uremia ma non la causa.

L'acidosi delle nefriti è di importanza maggiore della ritenzione azotata. Infatti si sono osservati dei casi con cifre azotemiche elevate (sino a gr. 4,50 per mille secondo Delore) senza sintomi clinici imponenti e viceversa sintomi uremici qualche volta mortali senza elevazione dell'azotemia. Questi fatti secondo molti AA. devono essere spiegati coll'alterazione dell'equilibrio A.B. dell'organismo, e specialmente con la diminuzione della riserva alcalina e quindi con l'acidosi. Questa infatti dà dei fenomeni clinici esattamente uguali a quelli dell'uremia. Delore ha studiato comparativamente l'azotemia e la riserva alcalina sanguigna in 36 ammalati di nefrite:

a) in 13 casi di forme croniche non uremigene non constatò nessun caso di acidosi;

b) in 4 casi di forme acute e subacute tre volte notò acidosi (tre casi mortali) ed in un caso reazione normale (caso guarito);

c) in 19 casi di forme croniche uremiche constatò acidosi costantemente nei casi più gravi. Mai una riserva alcalina normale ha coinciso con delle manifestazioni uremiche. Anche Delore non trovò nessun rapporto preciso tra il tasso dell'urea sanguigna e quello della riserva alcalina per quanto nei casi estremi dei suoi ammalati si possa trovare una certa concordanza. Delore conclude che è sopratutto alle variazioni della riserva alcalina che bisogna accordare la più grande importanza clinica e prognostica ed infatti i casi più gravi da lui osservati furono quelli con azotemia elevata e con acidosi.

Anche Blum (97) sostiene che nelle nefropatie la prognosi sia favorevole quando la riserva alcalina è poco modificata mentre è sfavorevole quando è molto abbassata. Così pure Rathery, Trocmé e Marie (98) affermano che l'abbassamento della R.A. va sovente di pari passo con le modificazioni dell'azotemia ed anch'essi sostengono che nelle nefropatie una diminuzione della R.A. è di prognosi sfavorevole, mentre un'azotemia elevata con R.A. elevata è di prognosi buona.

Poggio studiando nei nefropatici la reazione sanguigna coi metodi diretti (elettrometrici) e indiretti (CO_2 sanguigno ed alveolare) trovò acidosi nei nefropatici con insufficienza renale e nei casi di uremia vera, mentre nelle forme di uremia eclampsica e nelle nefrosi da sublimato trovò valore di alcalescenza sanguigna normali. Rolla (99), studiando la reazione sanguigna col metodo delle catene a gas in diversi gruppi di nefropazienti, osservò che l'alta concentrazione di H ioni nel sangue indica un'alterazione grave dell'organismo ma può mancare nel grande quadro dell'uremia.

Non mancano d'altra parte osservazioni secondo le quali la riserva alcalina nel sangue delle nefropatie sarebbe elevata (alcalosi).

Straub (100) con determinazione contemporanea della riserva alcalina e della tensione alveolare, vide che se in certi casi di nefropatie si può trovare una diminuzione patologica del contenuto di basi nel sangue per fissare il CO_2, in altri casi si constata un abnorme aumento di essi.

Straub e Meier trovarono ipercapnia, cioè eccesso di valenze alcaline nel sangue, sopratutto nella sclerosi renale con insufficienza renale, ipocapnia cioè eccesso di valenze acide specialmente nelle nefropatie tossiche ed infiammatoria ed eucapnia, cioè equilibrio tra basi ed acidi, in una piccola parte di casi.

Sonne in due casi di uremia convulsiva ha trovato alcalosi.

Rohònyi (101) ha notato alcaliuria permanente in quelle nefropatie che clinicamente dimostrano una partecipazione predominante dell'epitelio tubulare (nefrosi) ed in quelle altre che si caratterizzano per gli edemi cospicui (con carattere nefrotico). E precisamente titolando i fosfati acidi con soda e fenolftaleina, gli alcalini con acido cloridrico e rosso d'alizarina egli vide che:

mentre nei sani l'urina del mattino contiene maggiore quantità di fosfati acidi che di alcalini nei nefropatici essa dimostra l'opposto;

anche le urine delle 24 ore dimostrano nel nefrotico una eliminazione maggiore di valenze alcaline e minore di acide che non nel sano sottoposto a dieta uguale;

pur essendo l'urina costantemente alcalina nelle nefrosi in esse il rene ha ancora un potere normale di eliminazione degli acidi. Infatti l'urina diventa acida somministrando una quantità sufficiente di acidi;

in questi casi il quoziente ammoniacale ($N.NH_3/NI$) nell'urina non è aumentato anzi piuttosto diminuito; ciò significa che pur venendo eliminata un'urina con continuata scarsa concentrazione di ioni H, l'organismo non ricorre per neutralizzare gli acidi formatisi nel ricambio all'altro fattore moderatore dell'acidità, alla neutralizzazione cioè con una maggiore quantità di ammoniaca; da questa e dall'osservazione precedente egli trae la conclusione che è logico di supporre che l'alcalinuria in questi malati sia di origine extra renale cioè dovuta non all'incapacità del rene di eliminare acidi, nè all'aumentata permeabilità del rene agli alcalini; che essa dipenda cioè da un'alterazione del ricambio delle sostanze acide dell'organismo sicchè una minore quantità ne viene offerta al rene per l'eliminazione.

Anche Volhard (102) ha notato che nelle nefrosi l'urina è solo lievissimamente acida e facilmente diventa alcalina dopo una minima ingestione di alcali.

Io [Gelera (102-*bis*)] studiando l'eq. A.B. nei nefropatici trovai che:

nelle nefriti acute l'eq. A.B. è nella maggioranza dei casi spostato verso l'acidosi;

nelle nefrosi al contrario esiste alcalosi;

nelle nefropatie croniche (senza insufficienza relativa del rene) l'eq. A. B. è nella maggioranza dei casi normale;

in tutte le forme di uremia vera e nelle nefrosi da sublimato esiste acidosi;

pure acidosi esiste in tutte le nefrosclerosi genuine in periodo d'insufficienza assoluta del rene.

Cordier (103) sostiene che per comprendere lo stato dell'eq. A.B. nelle nefropatie ci si debba rapportare alla classificazione basata sulle turbe dell'escrezione del cloruro di sodio. Esso distingue le nefriti secche dalle idropigene: clinicamente le prime sono caratterizzate dall'assenza di un aumento di peso dopo ingestione di sale e dall'assenza di una perdita di peso dopo soppressione di sale. Nel tipo opposto, nelle nefriti idropigene, il sale produce un aumento di peso e la sua soppressione una diminuzione. Ciò è dovuto al fatto che nelle forme secche si ha ritenzione di cloro in eccesso sul sodio.

Anche Blum, Delaville e Caulaert (104), nello studio dell'eq. A. B. nelle nefropatie dànno la massima importanza agli ioni Cl e Na. Normalmente allorquando il NaCl arriva al rene il Cl è eliminato ed il Na resta in gran parte nel sangue. L'eliminazione del Cl si fa per combinazione con l'ammoniaca. Può succedere che gli ioni Cl siano ritenuti e tutti gli ioni Na eliminati, od al contrario che gli ioni Na siano tutti ritenuti, la secrezione di Na essendo più diminuita che quella del Cl. Nel primo caso c'è acidosi, per ipoalcalosi ed iperacidità, nel secondo caso c'è alcalosi. Con la ritenzione del Na essendo questo idratante si avrebbe la formazione dell'edema, mentre con la ritenzione del Cl si avrebbe la ritenzione clorurata secca.

L'acidosi quindi nelle nefropatie sarebbe provocata dalla ritenzione clorurata secca la quale quindi si esplica con un aumento del Cl nel sangue e una diminuzione del Na con aumento della concentrazione del sangue.

La riserva alcalina secondo Cordier in questi due tipi di nefropatia non ha però un comportamento costante; essa può trovarsi normale nelle forme acidosiche ed abbassata in quelle alcalosiche; cioè non sempre si constata che le cifre esponenti lo stato della R.A. corrispondono sempre alle sproporzioni trovate tra Na e Cl nel sangue. Secondo Cordier la spiegazione di questi fatti sta nella differente concentrazione del sangue e quindi nella differenza del contenuto dell'albumina nei due tipi di nefropatia. Quando esiste concentrazione eccessiva del sangue come nelle nefriti secche, il tasso dell'albumina è aumentato e questa forma dei tamponi che neutralizzano il cloro; inversamente succede nelle nefriti con edemi (nefrosi) ove esiste molto sodio con idremia e quindi con quantità di albumina relativamente scarsa. Questo stato è accompagnato da una modificazione delle albumine plasmatiche che si combinano col cloro e col sodio e che intervengono così nell'equilibrio A.B.

Anche Blum ritiene che la modificazione dell'equilibrio A.B. nelle nefropatie sia in rapporto alle alterazioni quantitative e qualitative delle albumine, mentre i derivati di queste, polipeptidi e acidi aminici, non portano una modificazione perchè sono degli anfoliti, cioè la loro reazione dipende dal pH del mestruo nel quale essi si trovano.

Oltre a questo alterato comportamento nella composizione del sangue di fronte al NaCl e alle albumine il rene nel nefropatico produce un'alterazione della riserva alcalina del sangue per la mancata eliminazione dei fosfati acidi e degli acidi non volatili che normalmente vengono eliminati col rene (acido diacetico, beta-ossibutirrico); per la diminuita produzione dell'ammoniaca che il rene forma in maggiore o minore copia a seconda del bisogno di neutralizzare un eventuale eccesso di acidi nel sangue trasformandoli in sali di ammonio che vengono eliminati coll'urina; inoltre per la diminuita eliminazione di valenze alcaline che il rene compie per mezzo dello spostamento del rapporto NaH_2Po_4/Na_2HPO_4 in favore dei fosfati basici come anche per mezzo della secrezione del bicarbonato.

Questa funzione del rene di eliminare acidi e basi nei casi lievi può essere alterata indipendentemente dalle altre funzioni del rene. Nei casi gravi si accompagna però sempre anche un perturbamento maggiore o minore delle altre funzioni.

Ma oltre a queste variazioni dell'equilibrio A.B. dipendente puramente dall'alterata funzione renale, nelle alterazioni del rene tossiche avviene anche un'acidificazione endogena del corpo dovuta alla formazione abnorme di acidi per anomalie del metabolismo cioè all'acidificazione dei tessuti da parte degli agenti tossici che hanno colpito oltre che il rene tutto l'organismo. Ed infatti Beckmann e Meier negli animali con lesioni funzionali sperimentali dei reni (nefropatie da intossicazioni varie, riduzione operatoria del parenchima renale) videro nonostante la somministrazione di dieta alcalina l'eliminazione di un'urina più acida e con escrezione enormemente aumentata di ammoniaca. Essi concludono che ciò parla evidentemente per una maggiore formazione di acidi nell'organismo.

Un quadro consimile presentano alcune malattie dei reni specialmente quelle dovute al sublimato corrosivo ed alla tossina difterica tanto nell'uomo che nel coniglio: notevole diminuzione della riserva alcalina per spostamento anche qui delle sue combinazioni alcaline per opera di acidi non volatili probabilmente di origine endogena [Straub e Meier (105)]. Cosicchè gli uni nell'uomo, gli altri negli animali avvelenati da sublimato poterono ammettere una acidificazione endogena davanti alla quale il rene si mostra insufficiente nella sua capacità di eliminazione.

Così si spiega come secondo Chabanier e Lebert (106) l'intossicazione uremica non sia proporzionale all'insufficienza escretoria dei reni, ma sempre determinata da un'alterazione extrarenale che si ripercuote sul metabolismo delle sostanze azotate; e come l'abbassamento della riserva alcalina del sangue sia in una certa misura indipendente dall'insufficienza renale ma legata sopratutto da una iperproduzione di valenze acide.

Per valutare l'equilibrio A.B. del sangue nelle nefropatie i procedimenti sono diversi. Teoricamente il pH sanguigno dovrebbe rappresentare la determinazione migliore perchè esso dovrebbe diminuire nell'acidosi ed aumentare nell'alcalosi, ma praticamente invece esso rimane costante. La costanza di questa reazione sanguigna viene mantenuta dall'organismo mercè il meccanismo di molteplici sostanze ed organi quali le sostanze tamponi del sangue, i polmoni, i reni, i tessuti, ecc. Nelle nefropatie per quanto sia leso uno degli organi principali di questa regolazione (il rene), il pH rimane pure quasi fisso. Cullen (107), in un caso di nefrite ha trovato la cifra del pH sanguigna più bassa che sia stata trovata: 6,95 [Dautrebande

(108)]. Ma queste modificazioni anche lievi sono eccezionali. Secondo Palmer (109) avrebbe assai importanza il pH urinario che è secondo lui nella maggior parte delle nefriti abbassato. Ma la determinazione del solo pH non è sufficiente per stabilire i processi svolgentisi nell'organismo a carico dell'equilibrio A.B. Se è vero che nella maggior parte delle acidosi il pH urinario s'abbassa, in certi casi può esservi sconcordanza assoluta tra il valore del pH e lo stato d'acidosi esistente nel caso in esame. Ciò dipende dalle variazioni del potere tampone delle urine che a sua volta dipende dal rapporto dell'acido al suo sale nei singoli tamponi, quanto dalla concentrazione dei singoli tamponi. Quanto più le urine sono ricche di tamponi tanto più si abbassa il pH per una medesima quantità di acido escreto con le urine e viceversa. A ciò forse è dovuto il diverso valore del pH urinario trovato dai varii AA. Infatti se oltre a Palmer anche Höber et Henderson (110), Peabody (111), Popescu-Inotesti (112), Stuber (113), trovarono un pH urinario abbassato nel nefropatico, altri al contrario come Rohònyi, Gelera (114), Jeanbrau e Cristol (115), Bonnet (116), Rhen (117), hanno trovato un PH elevato. Dimodochè l'urina del nefropatico (e per l'esposizione ampia dell'argomento vedi il mio precedente lavoro) mostra un comportamento così incostante che dal suo pH non si può inferire con esattezza la situazione acido-basica del meccanismo.

Così pure la determinazione dell'ammoniaca urinaria [che oggi specie per le ricerche di Nash e Benedict (118), si ritiene prodotta dal rene stesso a spese dell'urea ed in rapporto alle esigenze dell'equilibrio A.B.] ed i diversi rapporti d'acidosi determinati con lo studio di diverse sostanze urinarie (N. NH_3 - Aminoacidi - NU), sono in rapporto troppo diretto coll'attività funzionale del rene per poterci svelare in modo preciso e completo la reazione attuale dell'organismo. Per questo sono assai migliori le ricerche dirette sul sangue e precisamente il dosaggio dei fosfati e la riserva alcalina.

I fosfati totali nel sangue furono trovati in quantità normali nei nefritici senza acidosi, e diminuiti od anche aumentati nei casi con acidosi. I fosfati inorganici invece sono sempre aumentati nei nefritici acidosici indipendentemente dal tasso dei fosfati totali, mentre sono normali nei nefritici senza acidosi. Il rapporto tra fosfati totali e fosfati inorganici è diminuito quando esiste acidosi.

Ma il metodo più sicuro e più comodo per studiare l'equilibrio A.B. dell'organismo è rappresentato dalla determinazione della riserva alcalina. Questa infatti è in rapporto diretto con la reazione organica tranne nei due casi di alcalosi gassosa (che non si verifica mai nelle nefropatie) e nell'acidosi gassosa (che eccezionalmente si osserva nei nefropatici quando esistono delle complicanze polmonari). Nell'alcalosi gassosa cioè dovuta a diminuzione primitiva del gas acido carbonico, l'alcali del sangue per mantenere il pH sanguigno normale diminuisce, al contrario nell'acidosi gassosa cioè dovuta ad accumulo primitivo del gas acido carbonico nel sangue il bicarbonato aumenta per il passaggio di esso dai tessuti nel sangue. Un caso di acidosi gassosa in un nefropatico fu illustrato da Labbé, Nepveux e Seligmann (119). Si trattava di un malato con delirio e respiro di Cheyne-Stokes dovuti ad uremia con grande azotemia (urea sanguigna gr. 4,35) nel quale la riserva alcalina era straordinariamente elevata (128 cmc. %). Il pH del sangue era diminuito. La cloruremia era abbassata (gr. 3,15), ma il sodio era diminuito relativamente al cloro mentre il calcio era abbassato. In tale caso come ritiene Ambard le turbe respiratorie produrrebbero una diminu-

zione del respiro che a sua volta produrrebbe una ritenzione del CO_2 nel sangue.

Ma tranne questi casi con gravi alterazioni respiratorie, nel nefropatico l'acidosi non è mai gassosa. In questa quindi la riserva alcalina è sempre diminuita.

La determinazione della riserva alcalina inoltre dà risultati anche più precisi della determinazione del CO_2 alveolare perchè questa può, più ancora della riserva alcalina, essere modificata da alterazioni circolatorie e respiratorie.

Oltre la determinazione della riserva alcalina nel sangue per svelare lo stato d'acidosi o d'alcalosi dell'organismo dà ottimi risultati la ricerca della variazione della reazione urinaria in seguito a somministrazione di bicarbonato di sodio. Somministrando 5-10 gr. di bicarbonato per bocca ad un individuo sano, le urine diventano immediatamente alcaline, ma non lo stesso avviene se l'organismo si trova in uno stato d'acidosi non gassoso: in certi diabetici [Waquer (120), Levy (121), L. Blum (122), Hoesslin (123), Fischer (124)], o nefritici [Sellards (125), Palmer (126)], la quantità necessaria per alcalinizzare le urine può sorpassare i gr. 100 di bicarbonato, il che prova la presenza di acidosi in questi soggetti. Alcuni casi stanno anzi a dimostrare che se per lo più la somministrazione di bicarbonato sposta verso l'alcalosi il pH urinario si può osservare alcalosi nel sangue e valori acidi nelle urine; Myers cita un caso di nefrite acuta nel quale dopo bicarbonato in piccole dosi si ebbero per 3 giorni consecutivi valori del pH sanguigno elevati, e del pH urinario bassi. Palmer invece di provare la quantità di bicarbonato occorrente a portare a 7,4 il pH urinario, allo scopo di evitare gli inconvenienti di una iperalcalosi sanguigna, tiene conto del momento in cui dopo la somministrazione di bicarbonato il pH incomincia ad innalzarsi nell'urina. Questa modalità di tecnica è basata sulle seguenti considerazioni: la scarsezza d'alcali nel sangue e la eliminazione di acidi con le urine sono l'essenza dello stato acidotico; somministrando alcali questo passerà nel sangue e nei tessuti e quando la concentrazione del bicarbonato sarà ritornata normale in tutto il corpo, solo allora aumenterà il pH nelle urine. Tanto nel sano che nel soggetto patologico il primo aumento del pH urinario è in stretto rapporto con una determinata cifra del bicarbonato nel plasma. Diversi AA. hanno appunto studiato l'equilibrio acido basico dell'organismo con la prova del bicarbonato [Henderson e Palmer (127), Palmer e V. Slyke (128), Palmer, Salvesen e Jacksen (129), Desgrez, Bierry e Rathery (130), Henderson e Bierry, Rathery e Sigwald (131)]. Essi hanno dimostrato che la prova del bicarbonato è un ottimo mezzo di ricerca dell'acidosi nelle nefriti; più sensibile ancora che le variazioni della riserva alcalina nel sangue. Infatti, in un caso di avvelenamento acuto da ossicianuro di mercurio essa era ancora positiva quando i valori della riserva alcalina erano già tornati normali e non divenne positiva che assai più tardi.

Anche Rathery, Trocmé e Marie (132), affermano che la prova del bicarbonato di soda è più sensibile e permette di svelare l'acidosi anche quando la riserva alcalina non è modificata. Però, secondo questi ultimi AA. « se la prova del bicarbonato svela l'acidosi allorquando la ricerca della R.A. non permette di svelarla, non ci dà però nessun giudizio sul grado dei fenomeni di intossicazione. Si può dunque utilizzando i due metodi riconoscere precocemente l'acidosi da una parte (prova col bicarbonato) e valutare l'intensità delle turbe dall'altra (ricerca della riserva alcalina) ».

Caso II. — D. Angela, di anni 25. Sala donne: 15-2-27. Letto N. 59.

Diagnosi: nefrite acuta da sublimato corrosivo.

Anamnesi: due giorni addietro ha ingerito 6 pastiglie di sublimato corrosivo. Non edemi.

App. circolatorio: cuore nei limiti; press. art.: mass. 160, min. 115.

App. urinario: si ottengono col catetere pochi cmc. di urina con notevole quantità di albumina e con globuli rossi e bianchi, cilindri jalini e granulosi abbondanti.

Le condizioni della paziente andarono sempre più aggravandosi (anuria) sino alla morte avvenuta il giorno 26-2. Gli esami biochimici del sangue praticati giornalmente sono riportati nel seguente specchietto:

Data	Ca	K.	K:Ca	Colest.	Glic.	NI	Clor.	R. A.
15-2	9	29,8	3,2	2,9	0,9	1,2	5,6	58
16-2	8	24,5	2,9	3	0,8	1,3	5,2	56
17-2	11,7	24,1	2	2,8	0.7	1,3	5,4	52
18-2	8,6	26,3	3,1	2,6	0,6	1,6	4,3	54
19-2	12	22	1,8	2,8	0,8	1,6	4,8	55
20-2	7	34	4,8	2	0,7	1,5	4,9	58
21-2	8	26	3,2	1,5	0,6	1,4	4,7	59
22-2	7	29	4,1	1,2	0,7	1,8	4,8	56
23-2	8	30	3,7	1,4	0,8	1,6	5	60

Caso III. — C. Angela, di anni 36. Sala donne. 29-2-27. Letto N. 59.

Diagnosi: glomerulonefrite cronica 2° stadio.

Anamnesi: angine pregresse; a 20 anni un parto dopo il quale si ammalò di nefrite con edemi. Da circa un mese è affetta da malessere generale, cefalea e disturbi visivi, non edemi.

App. circolatorio: ventricolo sinistro ipertrofico; press. art.: mass. 165, min. 85.

App. urinario: quantità giornaliera media delle urine, cmc. 1000; alb. gr. 0,50 ‰, d. 1020; numerosi globuli bianchi nel sedimento. Azotemia normale (gr. 0,42 ‰). Diluizione buona (eliminazione massima in una mezz'ora, cmc. 410; nelle 4 ore, cmc. 1450). Concentrazione buona (dens. massima 1027). Eliminazione del rosso di fenolo, buona (nelle prime due ore elimina il 50 %).

Sangue: Ca mgr. 9 %; K. mgr. 21 %; K:Ca 2,3; colest. gr. 2,4 ‰; glic. 0,79 ‰; R. A. cmc. 60 %.

Caso IV. — G. Annunziata, di anni 55. Corsia donne. 19-1-27. Letto N. 60.

Diagnosi: rene grinzo.

Anamnesi: cinque anni addietro fu costretta a letto per cefalea, dolori lombari, non edemi. Fu diagnosticata una nefropatia. La sintomatologia si ripetè due anni or sono con edemi e pare con coma. Attualmente cefalea, dolori lombari, non edemi.

App. circolatorio: ventricolo sin. ipertrofico; press. art.: mass. 200, min. 110.

App. urinario: quantità media delle urine, cmc. 900, d. 1009; alb. gr. 2,7 ‰; globuli bianchi abbondanti nel sedimento. Diluizione cattiva (eliminazione massima di una mezz'ora, cmc. 84, nelle prime 4 ore, cmc. 409). Concentrazione cattiva (densità massima raggiunta 1012). Eliminazione del rosso di fenolo pessima (elim. tracce indosabili).

Durante la degenza i sintomi clinica della insufficienza renale andarono sempre più aggravandosi sino all'esito letale.

Durante questo periodo gli esami biochimici del sangue ripetuti, dettero i seguenti reperti:

Data	Ca	K.	K:Ca	Colest.	Glic.	NI	R. A.
20-1	12,2	17,5	1,4	1,8	0,9	0,70	50
10-2	12,4	18,3	1,4	1,7	0,9	0,70	50
15-2	12	17,3	1,4	1,6	0,8	0,60	52

Caso. V. — R. Ada, di anni 24. Corsia donne. 16-10-26. Letto N. 58.

Diagnosi: nefrite acuta (prev. tubulare).

Anamnesi: da pochi giorni durante il puerperio fu colta da febbre, edemi diffusi e convulsioni eclampsiche.

App. circolatorio: cuore nei limiti; press. art.: mass. 140, min. 80.

Apparato urinario: quantità giornaliera delle urine in media cmc. 1300, dens. 1012; alb. gr. 5 ‰; numerosi globuli bianchi e qualche globulo rosso nel sedimento; cilindri granulosi scarsi. Diluizione discreta (eliminazione massima di una mezz'ora cmc. 150, nelle 4 ore cmc. 800). Concentrazione buona (dens. massima raggiunta 1020).

Sangue: Ca mgr. 7 %; K. mgr. 22,6 %; K:Ca 3,2; colest. gr. 3,3 ‰; glic. gr. 0,68 ‰; R. A. cmc. 75 %.

Caso VI. — U. Teresa, di anni 29. Corsia donne. 16-12-26. Letto N. 57.

Diagnosi: rene gravidico (nefrite prevalentemente tubulare).

Anamnesi: ammalata da 4 mesi: durante la gravidanza comparvero i sintomi di una nefropatia con edemi. All'inizio si notò il 10 ‰ di alb.; attualmente dopo il parto persistono gli edemi.

App. circolatorio: cuore nei limiti; press. art.: mass. 130, min. 85.

App. urinario: quantità media delle urine cmc. 1000, d. 1020; alb. gr. 3,5 ‰; cilindri jalini; glob. bianchi e rossi nel sedimento.

Sangue: 16-12-26: Clor. gr. 5,30 ‰; NI gr. 0,70 ‰; Colest. gr. 2,6 ‰; glic. gr. 0,75 ‰; Ca mgr. 10 %; K. mgr. 21 %; R. A. cmc. 70 %.

10-1-27: (Le condizioni della paziente sono migliorate, con diminuzione spiccata degli edemi). Clor. gr. 5 ‰; NI gr. 0,36 ‰; Colest. gr. 2,3 ‰; Ca mgr. 11 %; K. mgr. 20 %; R. A. cmc. 75 %.

Caso VII. — R. Giuseppina, di anni 28. Corsia donne. 9-2-28. Letto N. 58.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta in gravidanza (prev. tubulare).

Anamnesi: tonsilliti pregresse con edemi diffusi. È ammalata da 5 mesi (dal 2° mese di gravidanza); oliguria, edemi.

Apparato circolatorio: cuore modicamente ingrandito; press. art. mass. 130, min. 85.

App. urinario: quantità media delle urine cmc. 1000; alb. gr. 2,90 ‰, d. 1021; globuli bianchi abbondanti; cilindri jalini scarsi nel sedimento. Le prove di funzionalità del rene, hanno dato buon risultato.

Sangue: 9,2-27: NI gr. 0,50 ‰; Clor. gr. 5,8 ‰; Ca mgr. 8 %; K mgr. 26 %; K:Ca 3,2; Glic. gr. 0,58 ‰; Colest. gr. 2,8 ‰; R. A. cmc. 74 %.

18-2-27: NI gr. 0,35 ‰; Ca mgr. 8 %; K. mgr. 25 %; R. A. cmc. 72 %; Glic. gr. 0,60 ‰; Colest. gr. 2 ‰.

Caso VIII. — D. Adele, di anni 35. Corsia donne. 27-2-27. Letto N. 59.

Diagnosi: nefrite cronica (con edemi).

Anamnesi: un anno fa durante una gravidanza comparvero i segni di una nefropatia con edemi diffusi. Dopo il parto scomparvero gli edemi, ma continuò l'albuminuria. Attualmente persiste succulenza della cute.

App. circolatorio: ipertrofia spiccata del ventricolo sin.; press. art., mass. 195, min. 110.

App. urinario: quantità giornaliera media delle urine cmc. 1100, d. 1010; globuli bianchi e rossi in scarsa quantità nel sedimento. Le prove funzionali del rene hanno dato esito deficiente.

Sangue: 28-2-27: Ca mgr. 6 %; K. mgr. 34 %; K:Ca 5,6; Glic. gr. 0,65 ‰; Colest. gr. 2,6 ‰; R. A. cmc. 62 %; NI gr. 0,38 ‰.

Caso IX. — E. Francesco, di anni 15. Corsia donne. 30-1-27. Letto N. 44.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta con edemi.

Anamnesi: ammalata da un mese con cefalea, miastenia, edemi.

App. circolatorio: ipertrofia spiccata e totale del cuore; press. art.: mass. 120, min. 80.

App. urinario: quantità giornaliera media delle urine, cmc. 800, d. 1014; alb. gr. 1 ‰; rari globuli bianchi e rossi; qualche cilindro jalino e granuloso. Diluizione deficiente (eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 170, nelle 4 ore cmc. 84).

Concentrazione buona: d. massima raggiunta 1030.

Sangue: Ca mgr. 8 %; K. mgr. 22 %; K:Ca 2,7; Colest. gr. 2,1 ‰; Glic. gr. 0,8 ‰; R. A. cmc. 58 %.

Caso X. — M. Teresa, di anni 63. Corsia donne. 22-12-27. Letto N. 55.

Diagnosi: nefrite interstiziale; coma uremico.

Anamnesi: la malattia insorse bruscamente con fatti cerebrali di natura arteriosclerotica.

App. circolatorio: cuore aumentato di volume; press. art.: mass. 210, min. 130.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 1000, densità 1014; alb. gr. 2 ‰; globuli rossi e bianchi e cilindri jalini e granulosi nel sedimento. Diluizione discreta (eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 260, nelle 4 ore cmc. 1250). Concentrazione deficiente (dens. massima raggiunta 1014). Eliminazione del rosso di fenolo scarsa e ritardata.

Sangue: (22-12-27 durante il coma): Ca mgr. 13 %; K. mgr. 26,5 %; K:Ca 2; Colest. gr. 1,30 ‰; Glic. gr. 1,35 ‰; R. A. cmc. 68 %.

10-1-27: (l'ammalata è notevolmente migliorata con scomparsa degli attacchi convulsivi e del torpore psichico): Ca mgr. 10 %; K. mgr. 21 %; K:Ca 2; Colest. gr. 2,10 ‰; R A. 64 %.

Caso XI. — B. Francesco, di anni 68. Corsia uomini. 14-12-27. Letto N. 17.

Diagnosi: uremia vera per insufficienza assoluta del rene.

Anamnesi: da un anno disuria. Da sei giorni anuria quasi completa con vomito intenso, scosse muscolari, respiro profondo, non edemi. Non si ebbe mai perdita della coscienza nè del visus. L'ammalato muore il giorno 17-12-27.

Apparato urinario: albumina tracce; dens. 1014; urea gr. 5,7 ‰; qualche globulo bianco e rosso nel sedimento.

Esame biochimico del sangue: Ca mgr. 14 %; K. mgr. 22,5 %; K:Ca 1,6; Colest. gr. 1,60 ‰; Glic. gr. 2,25 ‰; R. A. cmc. 57 %: NI gr. 2,12 ‰.

Caso XII. — O. Maria, di anni 45. Corsia donne. 11-2-28. Letto N. 64.

Diagnosi: nefrite parenchimatosa cronica a tipo eclampsico (prevalentemente tubulare).

Anamnesi: ebbe diverse gravidanze con parti normali. Otto mesi or sono avvertì affanno, dispnea, tremore alle gambe. Le venne riscontrata albuminuria. In seguito comparvero edemi diffusi per tutto il corpo. Un mese fa fu colpita da ictus con perdita della coscienza in seguito alla quale residuò emiparesi sinistra. Tale sintomatologia si ripetè tre giorni or sono. Ebbe anche vomito. Tale stato persiste.

App. circolatorio: cuore ingrandito; press. art.: mass. 260, min. 120.

App. urinario: alb. gr. 4 ‰; numerosi globuli bianchi, qualche globulo rosso; assenza di cilindri e di cellule renali; diluizione e concentrazione deficienti.

Esame biochimico del sangue: Ca mgr. 7 %; K. mgr. 18,1 %; K:Ca 2,5; Colesterina gr. 3,2 ‰; Glic. gr. 1,45 ‰; R. A. cmc. 68 %; NI gr. 0,40 ‰.

Eseguendo la prova del bicarbonato secondo il metodo che abbiamo descritto di Palmer, le urine danno la reazione positiva col rosso di metile e negativa col rosso di fenolo. Dopo mezz'ora dall'ingestione di 2 gr. di bicarbonato le urine danno reazione negativa col rosso di metile e positiva col rosso di fenolo.

Caso XIII. — F. Giuseppe, di anni 13. Corsia uomini. 16-4-1928. Letto N. 28.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta (con edemi).

Anamnesi: la malattia insorse due mesi or sono dopo un attacco di tonsillite. Comparvero cefalea, miastenia, edemi diffusi, oliguria. Tale stato persiste.

App. circolatorio: cuore ingrandito in toto; press. art.: mass. 125, min. 75.

App. urinario: quantità media giornaliera cmc. 1500; alb. gr. 2 ‰. Numerosi globuli rossi e bianchi; rari cilindri granulosi.

Esame biochimico del sangue: Ca mgr. 6 %; K. mgr. 24 %; K:Ca 4; Col. gr. 2,6 ‰, Glic. gr. 0,76 ‰; R. A. cmc. 76 %; NI gr. 61 ‰.

La prova del bicarbonato secondo Palmer, è positiva, dopo mezz'ora (ingestione di gr. 2 di sale).

Caso XIV. — C. Antonio, di anni 14. Corsia uomini. 18-2-28. Letto N. 7.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta.

Anamnesi: la malattia insorse bruscamente un giorno fa, con malessere generale, cefalea, oliguria, leggero edema palpebrale.

App. circolatorio: cuore ingrandito; press. art.: mass. 155, min. 85.

App. urinario: quantità media delle urine cmc. 800, d. 1018; alb. gr. 2 ‰; globuli

rossi e bianchi e numerosi cilindri granulosi nel sedimento. Diluizione buona. Eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 370, nelle 4 ore cmc. 1740.

Concentrazione buona (dens. massima raggiunta 1022).

Esame biochimico del sangue (20-2): Ca mgr. 9,2 %; K. mgr. 23,2 %; K:Ca 2,5; Colest. gr. 1,61 ‰; Glic. gr. 0,80 ‰; NI gr. 0,56 ‰; R. A. cmc. 37 %.

(8-3): Condizioni generali migliorate: Ca mgr. 9,6 %; K. mgr. 20,6 %; Colesterina gr. 1,42 ‰; R. A. cmc. 37 %.

Si somministrano per due giorni 5 gr. di bicarbonato di soda. La riserva alc. sale a cmc. 48 %.

La prova del bicarbonato riesce positiva dopo 4 ore (dopo ingestione di 12 gr. di bicarbonato).

Caso XV. — N. Enrichetta, di anni 59. Corsia donne. 6-1-28. Letto N. 59.

Diagnosi: nefrite parenchimatosa cronica.

Anamnesi: nulla si può raccogliere circa i precedenti. Solo si può sapere che da qualche giorno fu colpita da malessere generale, cefalea, non edemi.

App. circolatorio: cuore ingrandito in toto; press. art.: mass. 210, min. 160.

Apparato urinario: urine quantità media cmc. 1000; alb. gr. 1 ‰; numerosi globuli bianchi e rossi; cilindri jalini e granulosi; diluizione pessima (eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 125, nelle 4 ore cmc. 377). Concentrazione deficiente. Densità massima raggiunta 1016.

Esame biochimico del sangue: NI gr. 0,40 ‰; Clor. gr. 4,90 ‰; Ca mgr. 8 %; K. mgr. 23 %; K:Ca 2,8; Glic. gr. 0,90 ‰; R. A. cmc. 64 %.

Caso XVI. — M. Giuseppe, di anni 18. Corsia uomini. 15,3-28. Letto N. 1.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta.

Anamnesi: è ammalato da circa otto mesi con tonsillite e dolori lombari. Cefalea, miastenia, talvolta febbre. Non edemi.

App. circolatorio: cuore nei limiti; press. art.: mass. 130, min. 80.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 1000, d. 1018. Diluizione buona (eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 450, nelle 4 ore 1440). Concentrazione buona (densità massima raggiunta 1027). Alb. gr. 1 ‰. Globuli bianchi e rossi nel sedimento.

Esame biochimico del sangue: NI gr. 0,29 ‰; Ca mgr. 10 %; K. mgr. 20 %; K:Ca 2; Colest. gr. 2,60 ‰; Glic. gr. 0,88 ‰; R. A. cmc. 68 %.

Caso XVII. — D. Luigi, di anni 28. Letto N. 29. Corsia uomini. 29-4-28.

Diagnosi: glomerulo-nefrite acuta.

Anamnesi: dopo pochi giorni dalla comparsa di una tonsillite follicolare comparvero i segni di una nefrite emorragica acuta con lievi edemi palpebrali.

App. circolatorio: cuore nei limiti; press. art.: mass. 115, min. 60.

App. urinario: quantità media delle urine cmc. 1200; numerosi globuli rossi e bianchi, non cilindri.

Esame biochimico del sangue: Ca mgr. 9 %; K. mgr. 25,6 %; K:Ca 2,8; Glic. grammi 0,96 ‰; Colest. gr. 2,60 ‰; R. A. cmc. 55 %.

La prova del bicarbonato riesce positiva dopo due ore (dopo ingestione di otto grammi di sale).

Caso XVIII. — F. D. Nicolò, di anni 61. Corsia uomini. 2-3-28. Letto N. 25.

Diagnosi: nefrite interstiziale cronica.

Anamnesi: da pochi giorni in seguito al manifestarsi di un catarro bronchiale notò oliguria, dolori lombari, non edemi.

App. circolatorio: cuore aumentato in toto; press. art.: mass. 180, min. 100.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 900, d. 1012; alb. gr. 4 ‰. Glob. bianchi e rossi, cilindri jalini granulosi nel sedimento.

Esame biochimico del sangue (2-3-28): Ca mgr. 8 %; K. mgr. 37,4 %; K:Ca 4,6; Colest. gr. 2 ‰; Glic. gr. 0,87 ‰; R. A. cmc. 65 %; NI gr. 0,95 ‰ (21-3-28: gr. 0,50); R. A. cmc. 65 %.

La prova del bicarbonato riesce positiva dopo mezz'ora (dopo ingestione di due gr. di sale).

Caso XIX. — M. Caterina, di anni 75. Letto n. 58. Corsia donne. 8-11-27.

Diagnosi: rene grinzo, con edemi diffusi.

Anamnesi: due anni dopo un'affezione polmonare fu colpita da nefrite caratterizzata da dolori ai lombi, oliguria, cefalea, edemi. Tali disturbi ebbero dei periodi di miglioramento, ma attualmente si aggravarono con lesioni a carico del visus e con la ricomparsa degli edemi.

App. circolatorio: cuore ipertrofico; press. art.: mass. 240, min. 160.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 1000, d. 1009. Globuli bianchi e cilindri jalini e granulosi. Diluzione pessima (eliminazione massima in una mezz'ora cmc. 56, nelle 4 ore cmc. 124). Concentrazione cattiva (d. mass. raggiunta 1016).

Esame biochimico del sangue: NI gr. 1,19 ‰; Ca mgr. 7,9 %; K. mgr. 23,6 %; K:Ca 2,8; Colest. gr. 1,70 ‰; Glic. gr. 1,7 ‰; R. A. cmc. 66 %.

Caso XX. — S. Archimede, di anni 43. Corsia uomini. Letto 74 (20-9-27).

Diagnosi: nefrosi.

Anamnesi: È ammalato da nove anni: cefalea, miastenia, dolori lombari. Ad intervalli riparò in ospedale per anasarca. Attualmente è in stato subcomatoso, con edemi spiccati diffusi.

App. circolatorio: cuore ingrandito in toto; press. art. mass. 170, min. 110.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 1000, d. 1009; alb. 8 ‰. Cilindri jalini e granulosi nel sedimento.

Esame biochimico del sangue: Ca mgr. 9 %; K. mgr. 28 %; K:Ca 3,1; Colest. gr. 3,9 ‰; Glic. gr. 0,67 ‰; R. A. cmc. 79 %; NI gr. 0,38 %.

Caso XXI. — M. Pietro, di anni 24. Letto n. 25. Corsia uomini. 6-2-28.

Diagnosi: nefrite cronica.

Anamnesi: tonsilliti pregresse. A 20 anni durante una colica addominale (?) gli venne riscontrato albuminuria e dopo un anno anche ematuria. A 23 anni forte cefalea con diminuzione del visus. Gli venne riscontrata una neuroretinite. Non ebbe mai edemi.

App. circolatorio: cuore globoso; press. art.: mass. 160, min. 110.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 2000, d. 1008; alb. gr. 3 ‰; globuli bianchi e rossi numerosi e numerosi cilindri jalini e granulosi. Le prove della funzionalità renale, sono tutte deficienti.

Esame biochimico del sangue: NI gr. 0,70 ‰; Ca mgr. 7 %; K. mgr. 20 %; K:CA 2,8; Colest. gr. 2,90 ‰; Glic. gr. 0,70 ‰; R. A. cmc. 40 %.

La prova del bicarbonato riesce positiva dopo due ore (ingestione di 8 gr. di sale).

Caso XXII. — M. Maurizio, di anni 20. Letto n. 22. Corsia uomini. 4-1-28.

Diagnosi: glomerulonefrite acuta (con edemi diffusi).

Anamnesi: È ammalato da pochi giorni con tonsillite e edemi generalizzati.

App. circolatorio: cuore ipertrofico; press. art.: mass. 150, min. 100.

App. urinario: quantità media giornaliera delle urine cmc. 1200, d. 1010; alb. gr. 2,5 ‰; globuli bianchi e rossi numerosi con rari cilindri jalini nel sedimento. Diluizione scarsa (eliminazione massima in 1 mezz'ora cmc. 190, nelle 4 ore 1061).

Concentrazione deficiente (d. mass. raggiunta 1012).

Esame biochimico del sangue: NI gr. 0,40 ‰; Ca mgr. 10 %; K. mgr. 24 %; K:Ca 2,4; Colest. gr. 2,2 ‰; Glic. gr. 0,80 ‰; R. A. cmc. 68 %.

La prova del bicarbonato divenne positiva dopo mezz'ora.

Riassumo nella tabella a pagina seguente i risultati ottenuti coll'esame biochimico del sangue.

Per prendere in considerazione i casi studiati noi li raggrupperemo secondo la classificazione oggi universalmente accettata in forme renali, a sede prevalentemente epiteliale ed a sintomatologia edemigena dominante (nefrosi) ed in forme prevalentemente vascolari ed a sintomatologia dominante azotemica (nefriti). « Sono precisamente queste le forme cliniche principali di nefropatie croniche che si possono riscontrare in pratica dominando ora una forma sintomatica ora l'altra, difficilmente delimitabili nettamente l'una dall'altra perchè spesso i sintomi s'intrecciano e le forme

più frequenti sono le forme miste in cui può dominare una categoria di sintomi, ma esserci anche i segni di un'altra forma, come anche al tavolo anatomico possiamo difficilmente riscontrare soltanto lesioni parenchimatose o tubulari o epiteliali o lesioni vascolari, ma molte volte vi sono le une e le altre ». [Pende (141)].

Caso	Diagnosi	Ca	K	K:Ca	Colest.	Glic.	R.A.
I.	Nefrite acuta (con edemi)	7	21	3	1.8	0.8	70
II.	Nefrite acuta	9	29	3.2	2.9	0.9	58
III.	Nefrite cronica	9	21	2.3	2.4	0.7	60
IV.	Rene grinzo	12	17	1.4	1.6	0.8	50
V.	Nefrite acuta (Prev. tubulare) . . .	7	22	3.2	3.3	0.7	75
VI.	Nefrite prev. epiteliale	10	21	2.1	2.6	0.7	70
VII.	Nefrite acuta (prev. epitel.). . . .	8	26	3.2	2.8	0.5	74
VIII.	Nefrite prev. epiteliale	6	34	5.6	2.6	0.6	62
IX.	Nefrite acuta (con edemi)	8	22	2.7	2.1	0.8	58
X.	Nefrite cronica (uremia)	13	26	2.0	1.3	1.3	68
XI.	Nefrite cronica (uremia)	14	22	1.6	1.6	2.2	57
XII.	Nefrite cronica (prev. epiteliale) . .	7	18	2.5	3.2	1.4	68
XIII.	Nefrite acuta (con edemi)	6	24	4.0	2.6	0.7	76
XIV.	Nefrite acuta	9	23	2.1	1.6	0.8	37
XV.	Nefrite cronica	8	23	2.8	1.5	0.9	64
XVI.	Nefrite acuta	10	20	2.0	2.6	0.8	68
XVII.	Nefrite acuta	9	25	2.8	2.6	0.9	55
XVIII.	Nefrite cronica	8	37	4.6	2.0	0.8	65
XIX.	Rene grinzo (con edemi). . . .	7	23	2.8	1.7	1.1	66
XX.	Nefrosi	9	28	3.1	3.9	0.6	79
XXI.	Nefrite cronica	7	20	2.8	2.9	0.7	40
XXII	Nefrite acuta (con edemi)	10	24	2.4	2.2	0.8	68

Esaminando i valori chimici trovati nei nostri casi di forme prevalentemente nefrosiche (casi V-VI-VII-VIII-XII-XX) noi vediamo che:

il Ca presenta valori bassi rispetto ai normali ed il K invece valori aumentati (tranne nel caso VI, in cui le cifre sono normali) di conseguenza il rapporto K:Ca è fortemente aumentato; la colesterina è fortemente aumentata in tutti i casi;

il glucosio presenta cifre che non esorbitano dai limiti fisiologici, ma sono sempre basse;

la riserva alcalina in tutti i casi presenta dei valori elevati.

Nelle forme di nefriti prevalentemente vascolari senza edemi (casi II-III-IV-X-XI-XIV-XV-XVI-XVII-XVIII-XXI) noi vediamo che:

il calcio talvolta è aumentato, ma spesso è normale o anche dimi-

nuito, mentre il potassio è per lo più leggermente aumentato. Di conseguenza il rapporto K:Ca talvolta è normale o diminuito e più di frequente è leggermente aumentato;

la colesterina si presenta aumentata per quanto i valori siano sempre inferiori a quelli riscontrati nelle nefrosi;

il glucosio presenta dei valori elevati specie nei due casi con uremia;

la riserva alcalina dimostra valori bassi tranne in tre casi in cui sono elevati (casi X-XVI e XVIII). Nel primo di questi casi trattavasi di uno stato comatoso con disturbi respiratori (acidosi gassosa).

Nelle nefropatie vascolari ma con edemi diffusi si nota che:

il calcio è diminuito ed il potassio aumentato e di conseguenza il rapporto K: Ca è aumentato;

la colesterina presenta valori modicamente aumentati;

il glucosio non presenta deviazioni spiccate dalla norma;

la riserva alcalina è elevata; fatta eccezione di un caso in cui è bassa.

Considerando questi risultati si può osservare che essi si spostano in molti punti da quelli ottenuti da altri ricercatori.

I dati del calcio se concordano con quelli trovati da Schmitz, Rohdenberg e Myers (ipocalcemia nelle nefropatie eclampsiche) dissentono invece da quelli trovati da Mogena e Carbajo (che vide ipocalcemia tanto nelle forme edemigene che nelle altre) e da Nelken e Steinitz (che osservarono ipocalcemia nelle forme azotemiche e calcemia normale nelle forme idropigene).

Io infatti ho trovato ipocalcemia costante nelle forme degenerative mentre nelle forme vascolari i valori di calcio sono assai incostanti: aumentati, normali, diminuiti.

I valori del calcio nei miei casi non sono proporzionali alla ritenzione dell'azoto o all'insufficienza del rene; anzi contrariamente a quello che fu trovato dagli altri il calcio come abbiamo detto si trovò abbassato nelle forme nefrosiche e perciò nelle forme senza azotemia e con buona funzionalità renale.

Nelle forme azotemiche tanto l'aumento che la diminuzione del calcio non ebbero nessun rapporto nè con la ritenzione azotata nè con la gravità della malattia. Ad es. nel caso XI (coma uremico, con un'azotemia di gr. 2,12 ‰) il calcio era fortemente elevato (mgr. 14 %); mentre nel caso N. II, il calcio mostrò cifre differenti con valori molto alti di NI, nè esso ebbe un comportamento speciale coll'aggravarsi della forma morbosa.

Il potassio si mostrò elevato in quasi tutte le forme di nefropatia. Tale aumento è di massima proporzionale alla ritenzione azotata ed alla insufficienza del rene. Ciò conferma i risultati di Mark e Kohl-Egger i quali nel cane insufficiente (legatura parziale dell'arteria renale e successiva estirpazione dell'altro rene) videro che il potassio sale gradatamente; dopo due ore oscilla fra 35-55 mgr.; dopo 4 ore arriva a 80 circa, in 8-10 ore arriva ad oltre 100 mgr. Anche nelle forme uremiche (casi X e XI) il K fu trovato elevato, ma valori anche più alti si riscontrarono in qualche altro ammalato che non presentava fatti uremici. Questo fatto non sta in favore di coloro che vogliono ritenere causa dell'uremia l'iperpotassiemia.

Il rapporto K: Ca fu costantemente elevato nelle forme degenerative, mentre in quelle vascolari ebbe un comportamento assai differente indipendentemente dalla ritenzione azotata e dalla gravità della malattia. Così mentre nel caso II si ebbe un progressivo aumento coll'avvicinarsi dell'esito

letale nei casi X e XI e nel caso IV fu basso per un aumento relativo del calcio.

Il glucosio ha presentato in genere valori più elevati nelle nefriti vascolari che in quelle tubulari. L'aumento è assai spiccato nelle forme uremiche.

La colesterina mostrò valori più elevati nelle nefrosi che nelle nefriti. La sua quantità è in rapporto con la gravità della nefropatia e con la ritenzione dell'azoto: infatti essa diminuisce nell'uremia (casi X e XI) e con l'avvicinarsi dell'esito letale (caso N. II). Però tale rapporto non è affatto costante nei riguardi dell'azoto perchè in altri casi ad un'azotemia elevata andò parallela una colesterinemia pure elevata.

La riserva alcalina è bassa nelle forme vascolari (acidosi) ed elevata nelle forme epiteliali (alcalosi) specie quando esistono edemi. Anch'io nei miei casi non ho riscontrato un rapporto assoluto tra essa e la ritenzione di azoto per quanto, come già vide Delore, nei casi gravi nei quali la riserva alcalina è bassa si possa riscontrare una concordanza dei valori.

La prova del bicarbonato secondo il metodo di Palmer dà ottimi risultati per svelare lo stato di acidosi o di alcalosi dell'organismo. Noi però nei nostri casi non abbiamo osservato una superiorità netta e precisa di questo metodo su quello della semplice determinazione della riserva alcalina.

Dopo queste considerazioni, noi possiamo sintetizzare i nsotri risultati con questo schema:

Nefropatie prevalentemente vascolari (*nefriti*): ipercolesterinemia lieve, iperglicemia, acidosi;

Nefropatie prevalentemente tubulari (*nefrosi*): ipercolesterinemia spiccata, glicemia normale od ipoglicemia, alcalosi (K: Ca abbassata, riserva alcalina elevata).

Fanno eccezione le nefriti vascolari che presentano contemporaneamente edemi diffusi (sintomo questo del resto che secondo molti è caratteristico della compartecipazione della parte tubulare) perchè essi pur presentando clinicamente tutti i sintomi delle nefropatie vascolari hanno una composizione chimica del sangue uguale a quella delle forme nefrosiche.

⁂

Noi quindi dobbiamo ritenere che nei due tipi antitetici di nefropatia (nefriti e nefrosi) esiste un aumento della colesterinemia più spiccato nelle nefrosi; iperglicemia nelle nefriti ed ipoglicemia nelle nefrosi, ed un alterato equilibrio jonico ed acido basico pure in direzione opposta: acidosi nelle forme vascolari, alcalosi in quelle tubulari.

Questa deduzione viene a confermare quanto già ebbe ad affermare Pende in una sua lezione.

Nello studio delle nefropatie sino ad oggi si è tenuto conto soltanto di alcune funzioni del rene, quali ad es. quelle più spiccate nel ricambio dell'acqua e del cloro e nella eliminazione delle scrie azotate. È nota infatti la divisione di nefriti cloruremiche ed azotemiche. Ma il rene ha molte altre funzioni ed è appunto questa polivalenza renale che deve essere considerata, come afferma Pende, se si vuole comprendere nella sua essenza la fisiopatologia clinica delle nefriti e conoscere un indirizzo terapeutico appropriato.

« Una funzione fondamentale del rene è quella di regolare le costanti fisico-chimiche del sangue e dei tessuti e cioè il giusto rapporto degli joni

tra di loro, fra gli joni calcio e potassio e l'equilibrio degli acidi con le basi, nonchè i regolari processi osmotici fra sangue e tessuti: di regolare cioè il ricambio del sodio, del cloro e dell'acqua. Il rene è il regolatore maggiore di questa isotonia, di questa isojonia, di questa isoidria ». (Pende).

Fra i sintomi più salienti delle nefrosi e delle flogosi del rene prevalentemente tubulari si debbono considerare gli edemi e gli attacchi eclampsici. Orbene, noi abbiamo visto che nelle nefrosi esiste diminuzione del calcio, aumento del potassio e della riserva alcalina (alcalosi). Ora, l'aumento del potassio favorisce l'idratazione dei colloidi e quindi la ritenzione dell'acqua, l'alcalosi crea dei disturbi nervosi che talvolta si manifestano sotto forma di eclampsia, talaltra sotto forma di tetania. Ed infatti alcalosi è stata dimostrata negli accessi epilettici e nella tetania paratireopriva. « L'alcalosi determina dei sintomi tossici gravi a carico dei centri neuromuscolari. Perciò se ci sono delle nefropatie in cui il ricambio si turba in senso alcalosico per il fatto che diminuisce il calcio attivo o jonico ed aumenta invece il potassio ed il sodio ne' tessuti (ed il calcio diminuisce perchè il rene non mantiene più l'equilibrio fra gli joni calcio da un lato e potassio e sodio dall'altro) noi ci troveremo di fronte ad uno stato fisico chimico dei tessuti il quale da una parte conduce agli edemi e dall'altra conduce agli attacchi eclampsici » (Pende). Tra i sintomi più salienti delle nefriti invece, in opposizione alle nefrosi, sono da considerare la mancanza degli edemi e l'assenza di attacchi eclampsici, anzi sintomi nervosi caratterizzati da uno stato depressivo e comatoso. Orbene nelle nefriti noi abbiamo trovato valori normali (talvolta anzi aumento o diminuzione) del calcio con lieve aumento del potassio e diminuzione della riserva alcalina (acidosi).

È appunto l'acidosi dei tessuti che in queste nefropatie provoca la secchezza dell'organismo. È noto infatti come l'acidosi faccia diminuire gli edemi ed aumenti la diuresi come ebbi io pure a dimostrare in precedenti ricerche [Gelera (142)]. E nelle nefriti vascolari si nota talvolta oltre alla mancanza degli edemi anche una poliuria spiccata. Questa acidosi organica è dovuta ai prodotti del ricambio proteico di natura acida i quali mentre vengono eliminati normalmente nelle nefrosi sono ritenuti nelle nefriti.

Quando l'acidosi assume un grado elevato oltre alla sua influenza sul ricambio idrico, provoca quei sintomi nervosi comatosi caratteristici degli stati acidi.

Lo spostamento degli joni Ca-K in senso acidotico, (Ca > K) è però nelle nefriti azotemiche tutt'altro che frequente, anzi nella maggioranza dei casi da me studiati accanto all'azotemia ed alla diminuzione della riserva alcalina, io ho trovato valori pressochè normali di Ca e valori leggermente aumentati di K. Questo fatto può avere una duplice spiegazione. Noi sappiamo che fra le condizioni essenziali per le funzioni organiche e per la vita cellulare sono di principale importanza l'isotonia e l'isojonia del sangue e dei tessuti. Quando per qualsiasi deviazione fisiologica un componente qualsiasi del sangue aumenta o diminuisce, subito avviene un compenso con un aumento o una diminuzione a carico di qualche altro componente. Così io [Gelera (143)] ho potuto osservare che durante la curva glicemica ottenuta con l'introduzione di glucosio *per os*, si ha una curva opposta dei cloruri del sangue, cioè tanto più la glicemia aumenta tanto più diminuisce la cloruremia. Ora nelle nefropatie noi abbiamo nel sangue un accumulo di sostanze che normalmente dovrebbero essere eliminate e che na-

turalmente devono spostare la situazione fisico-chimica del sangue. L'organismo cerca di controbilanciare a questa deviazione con le altre sostanze del sangue e tra queste è possibile che prendano parte anche il calcio ed il potassio. Di modo che se in molte nefropatie azotemiche manca lo spostamento del rapporto K : Ca nel senso acidotico, ciò può dipendere dall'alterata composizione del sangue da parte degli altri prodotti specie acidi che si formano e sono ritenuti nell'organismo del nefropatico.

Il comportamento del Ca e del K nel sangue delle nefropatie azotemiche è anche in diretto rapporto con lo stato di funzionalità del rene. Questo infatti rappresenta uno dei principali emuntori di entrambi gli elementi Ca e K sicchè tanto maggiore sarà il grado di insufficienza del rene e tanto più profonde saranno le loro modificazioni nel sangue.

Con l'alterato equilibrio acido-basico, va spiegata in parte nelle nefriti anche l'aumento di colesterina. In queste noi abbiamo constatato acidosi: orbene molte esperienze dimostrano che questa favorisce l'ipercolesterinemia. Io [Gelera (144)] in soggetti sottoposti al trattamento pneumotoracico ho constatato contemporaneamente alla diminuzione della riserva alcalina del sangue subito dopo la compressione del polmone anche aumento della colesterinemia. Ortgler (145) attribuisce la steatosi colesterinica ch'egli ha trovato nei reni cronicamente infiammati alla presenza di prodotti della distribuzione cellulare di natura acida e Hueck (146) sostiene che l'ipercolesterinemia che si ha nell'asfissia e nella narcosi dipende dall'acidosi che si forma in tali condizioni. Anche dalle ricerche di Chaletow (147) nei ratti bianchi risulta che l'aumento della colesterina è connesso con l'acidosi. Naturalmente nel nefropatico l'acidosi non basta a spiegare l'ipercolesterinemia, anzi nelle forme nefrosiche noi accanto ad un aumento della colesterina maggiore che nelle nefriti abbiamo osservato alcalosi. Altre ragioni quindi devono sussistere e che noi abbiamo già considerato più sopra, le quali per ora non si possono ammettere che in via ipotetica.

L'alterato equilibrio acido basico, spiega anche il diverso comportamento della glicemia nelle due forme antitetiche di nefropatia: noi abbiamo visto nelle nefriti iperglicemia (forme acidotiche) ed ipoglicemia nelle nefrosi (forme alcalotiche). Orbene è stato dimostrato che l'acidosi è iperglicemizzante. Infatti la somministrazione endovenosa di acidi porta ad iperglicemia [Naunyn (148), Frerichs (149), Ehrlich (150), Aronssohn (151)] mentre gli alcali dànno ipoglicemia [Elias (152)]. Così Elias ha dimostrato che gli idrogenioni accelerano la decomposizione in glucosio del glicogene epatico mentre gli idrossilioni la inibiscono ed Underkill (153), Froehlich e Pollak (154) trovarono che l'iperglicemia adrenalinica può essere diminuita da somministrazione di alcali.

Il comportamento degli joni Ca-K ed H-OH nel nefropatico, secondo Pende va connesso ad un'alterazione del sistema neurovegetativo. Infatti è noto come l'alcalosi e l'acidosi dell'organismo appunto per i rapporti che esistono tra Ca-K e sistema vago-simpatico, si accompagnano la prima ad uno stato di parasimpaticostenia, la seconda ad uno stato di simpaticostenia. Ed infatti secondo Pende molti fatti che si incontrano nelle forme degenerative sono interpretabili come dovuti ad eccitamento del parasimpatico. Manca l'ipertensione anche quando la malattia passa allo stato cronico « inoltre il carattere speciale che hanno gli edemi di questi nefritici che si distinguono dagli edemi da stasi per un certo tipo quasi neurogeno sono edemi che improvvisamente compaiono in una regione del corpo, ta-

lora simmetricamente e non sono sottoposti affatto alla legge di gravità, edemi che ricordano talvolta i così detti edemi angioneurotici, come quelli da anafilassi e da morbo di Quincke, che oggi si interpretano come dovuti a stimolazione di nervi linfosecretori, di nervi secretori dei liquidi interstiziali che appartengono al parasimpatico e possono essere riprodottti somministrando delle sostanze che stimolino il parasimpatico e paralizzino il simpatico. Perfino l'eclampsia delle nefrosi e nefriti epiteliali potrebbe forse studiarsi da questo punto di vista che noi proponiamo essendovi già qualche ricerca dimostrante i rapporti col tono parasimpatico di certe forme convulsive od epilettoidi su base tossica ».

Nelle nefriti azotemiche con acidosi prevalgono invece segni interpretabili come dovuti a forte eccitamento del simpatico. « Tutti gli AA. hanno nell'uremia messo in rilievo i fenomeni dovuti ad ipertonia vasomotoria e crisi angiospastiche, a cominciare dal brivido uremico fino ad arrivare ai fenomeni di afasia uremica transitoria, di molte paresi transitorie, di attacchi di coma transitori, e sopratutto la costante, imponente e caratteristica ipertensione arteriosa sistolica e prevalentemente diastolica dovuta ad ipertono simpatico ». (Pende).

Oltre a questi fatti clinici il predominio dell'uno e dell'altro segmento del sistema neurovegetativo trova una sanzione nelle modificazioni chimiche sanguigne da noi trovate; e precisamente nelle nefriti noi abbiamo visto iperglicemia, ipercolesterinemia ed acidosi che appunto si hanno nell'eccitamento del simpatico, mentre nelle nefrosi noi abbiamo visto ipoglicemia ed alcalosi che appunto si ottengono con eccitamento del vago.

Con queste considerazioni del sistema neurovegetativo noi possiamo così completare il nostro schema:

Nefriti: simpaticostenia, ipercolesterinemia, iperglicemia, acidosi.

Nefrosi: parasimpaticostenia, ipercolesterinemia, ipoglicemia, alcalosi.

Questi concetti di fisiopatologia hanno una grande importanza per la terapia, e molti medicamenti sino ad ora usati più o meno empiricamente nelle nefropatie trovano in essi la loro spiegazione.

Nelle nefrosi noi abbiamo visto esistere un'alcalosi con ipercolesterinemia spiccata e con prevalenza del tono parasimpatico. In queste forme si potrà concedere l'uso della carne perchè questa oltre alla considerazione che nelle nefrosi il rene non è insufficiente per le scorie azotate, combatte l'alcalosi. Il latte potrà essere concesso, ma non in grande quantità perchè esso contiene il cloruro di sodio che aumenta gli edemi così pure non dovranno essere concesse le uova perchè contengono molta colesterina. Come terapia si somministrerà nel periodo edemigeno il cloruro di calcio e quello d'ammonio. È noto come questi due sali provocando acidosi dei tessuti aumentino la diuresi, ciò che io ho constatato in diverse forme di nefrosi sempre con ottimo vantaggio [Gelera (155)]. Col turbato equilibrio acido basico da noi riscontrato nelle nefrosi si comprende anche come in tali malattie riesca di utilità la somministrazione dell'adrenalina e della tiroidina: entrambi aumentano l'acidosi e stimolano il simpatico.

Nelle forme di nefriti noi abbiamo riscontrato acidosi con aumento della colesterina per quanto in minor grado che nelle nefrosi e con prevalenza del tono simpatico sul parasimpatico. In queste forme sarà abolita la carne sia perchè questa aumenterebbe l'acidosi sia anche perchè il rene non elimina le sostanze azotate. Per quest'ultima ragione saranno abolite anche le uova le quali inoltre aumenterebbero la colesterina. Si dovrà invece som-

ministrare una dieta che serve ad alcalinizzare gli umori quale la dieta vegetariana. Secondo Pende una dieta molto appropriata che rappresenta una delle diete più alcalinizzanti è quella a base di patate che dovrebbe sempre entrare nella dieta dei nefritici azotemici.

Per diminuire l'acidosi è consigliabile inoltre somministrare degli alcalini quale il bicarbonato di soda od il fosfato di soda.

Per combattere il simpaticotonismo la terapia purtroppo è ancora insufficiente. Qualche buon risultato si può ottenere dal salasso o dalla puntura lombare, ma « tutti i rimedi ipotensivi in generale o falliscono o noi li maneggiamo in questi casi con troppa paura; falliscono perchè quando è alterata la funzione del rene regolatrice della pressione arteriosa, nessun rimedio può abbassare la pressione stessa tranne forse uno che è opportuno sperimentare e che è quello dei bagni termali di acido carbonico » (Pende).

BIBLIOGRAFIA.

(1) MOGENA e CARBAJO. Arch. de Méd., Cir. y Espec., febbr. 1927.
(2) NELKEN e STEINITZ. Z. f. kl. Med., Bd. CIII, S. 317, 1926.
(3) ZONDEK, PETOW e SIEBERT. Kl. Woch., n. 44, 1922.
(4) SCHMITZ, ROHDENBERG e MYERS. Arch. of int. Med., 15-II-1926.
(5) DAVIES. Citato da MOGENA e CARBAJO.
(6) MARRIOT e HOWLAND. Arch. of inn. Med., 1916, vol. 18, p. 708; 1918, vol. 22, p. 477.
(7) HALVERSON. Citato da MOGENA e CARBAJO.
(8) BERGEIN. Ibid.
(9) MOHLER. Ibid.
(10) FEIGL J. Biol. Chem., 55-172, 1923.
(11) SALVESEN e LINDER. Citati da NELKEN e STEINITZ.
(12) WESSELOW. The Lancet, 205, n. 4, 1913.
(13) GREENWALD. Citato da MOGENA e CARBAJO.
(14) FETTER. Ibid.
(15) BECHER. D. Arch. f. kl. Med., Bd. 135, n. 1-3, pag. 138, 1921.
(16) GYÖRGY. Citato da BECHER.
(17) BINGER. Ibid.
(18) BECKMANN. Z. f. d. ges. exp. Med., 1922, XXIX, 579; Ibid., Bd. LI, S. 333, 1926.
(19) VILKINS e KRAMER. Arch. of inn. Med., 15-VI-1923, vol. 31, pag. 916.
(20) GOLLWITZER-MEIER. Z. f. d. ges. exp. Med., Bd. XLVI, S. 16, 1925.
(21) VEIL. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. XXIII, S. 683, 1923.
(22) NOGUCHI. Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. CVIII, S. 64, 1925.
(23) BOYD e COURTNEY. Citati da VOLHARD.
(24) VOLHARD. *Die Hämatogenen Deidersettigen Nierenerkrankungen* MOHR, STAEHELIN. Handbuch, S. 1381, 1918.
(25) MARK ROBERT. *Unters. ü. die Nierenfunktion*. In pubblicazione, riferito in Centralbl. f. inn. Med., 1927, XXIV, 578.
(26) FELTZ e RITTER. Citati da VOLHARD.
(27) LIMBECK. Arch. f. exp. Path. u. Ph., Bd. XXX, S. 180, 1892.
(28) SMILLIE. Arch. of int. Med., Bd. XVI, S. 330, 1915.
(29) PAYAN e BERTHIER. Citati da VOLHARD.
(30) RABINOWITCH. J. of biol. Ch., vol. LXII, pag. 667, 1925.
(31) FLEISCHER. D. Arch. f. klin. Med., Bd. XXIX, S. 129, 1881.
(32) HARTWICH e HESSEL. Kl. Woch., 8 genn. 1928.
(33) GALEHR e ITO. Z. f. d. ges. exp. Med., 55.
(34) BRÜCKE, BOUCHARD e HIJMANS V. DEN BERGH. W. kl. Woch., 1926, n. 37; Z. f. kl. Med., 35, 57, 1893.
(35) MARK e KOHL EGGER. Centralbl. f. inn. Med., 1927, XXIV, 578.
(36) SILVESTRI e AIELLO. Citati da BARLOCCO.
(37) GRIGAUT. Citato da ACHARD: *Troubles des échanges nutritifs*. Masson, Paris.
(38) BRODIN e ROUZAUD. Ibid.
(39) NISHI. Ibid.
(40) NEUBAUER. Ibid.

(41) Frank. Ibid.
(42) Isaac. Ibid.
(43) Weilaud. Ibid.
(44) Wiesel e Schur. Ibid.
(45) Haselber. Ibid.
(46) Farany. Ibid.
(47) Barlocco. Rif. Med., n. 46, 1929.
(48) William. Citato da Barlocco.
(49) Humphrey e Lépine. Ibid.
(50) Janeway e Geyelin. Ibid.
(51) Pibram e Klein. Cbl. f. inn. Med., n. 42, 1924.
(52) Bierry, Rathéry e Bordet. Paris Médical, 13-VII-1921, p. 136.
(53) Lépine. Citato da Barlocco.
(54) Condorelli. Giorn. di Clin. Med., n. 2, 1924.
(55) Signorelli. *La colesterinemia.* Firenze, 1915.
(56) Stepp. D. Arch. f. klin. Med., 1927, 1918.
(57) Henes. D. Arch. f. Exp. Med., 121, 1913.
(58) Signorelli. *La colesterinemia.* Firenze, 1915.
(59) Steppp. D. Arch. f. klin. Med., 1927, 1913.
(60) Chaletow. *Die Anisotrope Verfettung in Lichte der Path. der Stoffwechsel.* Jena. Fischer, 1922.
(61) Condorelli. Atti dell'Accademia Gioenia, 1923.
(62) Pibram e Klein. Med. Kl., n. 17, 1924.
(63) Munk. *Path. und Kl. der Nierenkrankungen.* Urban u. Schwarzenberg, 1925.
(64) Port. D. Arch. f. kl. Med., 99, 1910; 1-28-1919.
(65) Chauffard e Grigaut. Compt. rend. Soc. de Biologie. 1901.
(66) Pibram. Proger-Med. Woch., 1912.
(67) Weil e Landet. Sém. Méd., 1912, p. 529; Compt. r. Soc. de Biol., 1913, p. 882.
(68) Bufano. *La fisiopatologia clinica e sperimentale della lipemia.* Ist. Scient. Edit. Milano, 1929.
(69) Henes. D. Arch. f. kl. Med., 111, 1913.
(70) Malerba. Rif. Med., n. 16, 1921.
(71) Weltmann. W. kl. Woch., 1913.
(72) Bachmeister. D. Med. Woch., n. 12, 1913.
(73) Henes. Ibid.
(74) Giani. *Colesterinemia.* Como, 1917.
(75) Cantieri. Riv. Crit. di Clin. Med., n. 42, 1913.
(76) Vidal. Sém. Méd., 1912.
(77) Kollert. Kl. Woch., n. 6, 1927.
(78) Hahn e Wolff. Z. f. kl. Med., 1921-22, 392.
(79) Beckmann e Meier. Ibid., 1922, XXIX, 579, 596, 604, 628, 644.
(80) Goto. J. of exp. Med., 1918, XXV, 693; 1918, XVII, 413.
(81) Elmendorf. Bioch. Z., 1914, LX, 438.
(82) Mac Nider. J. of Metabolic. research, 1923, IV, 511.
(83) Wallace. Arch. of J. M., 1921.
(84) v. Yalsh. Z. f. kl. Med., 1888, 13, 350.
(85) Straub e Schlayer. M. m. W., 1912, XI.
(86) Poggio. Rif. Med., 1921, XXVIII, 652.
(87) Pirondini. Policlin. Sez. med., 1923, XIII, 383.
(88) Kulmann. D. A. f. kl. M., 1920, CXXXIII, 346.
(89) Elmendorf. Bioch. Z., 1914, LX, 438.
(90) Kreiblich. W. kl. W., 1911, XXIV, 1419.
(91) Rolly. M. m. W., 1912, LIX, 1201.
(92) Porges. D. Z. f. Kl. Med., 1922.
(93) Poulton. J. of Ph., 1913, XLVII.
(94) Delore. Rif. Med., 1925, IV, 52; Arch. des malad. des reins, t. II, n. 2, avril 1925.
(95) Peabody. Arch. of Ind. M., 1914, XIV, 236.
(96) Lichtwitz. Kl. Woch., 1923, 2013.
(97) Blum. XVIII Congr. franç. de Méd. Nancy, luglio 1927.
(98) Rathéry e Trocmé. La Presse Méd., 1927, VII.
(99) Rolla. *Modif. fisico-chimiche nelle nefropatie.* Genova, Pagano, 1919.

(100) STRAUB. D. A. f. kl. M., 1913, CIX, 223.
(101) ROHÒNYI. Z. f. kl. M., 1921, XCI, 105.
(102) VOLHARD. XVIII Congr. franç. de Méd. Nancy, luglio 1927.
(102-bis) GELERA. Clinica Medica Italiana, n. 2, 1929.
(103) CORDIER. Congr. franç. de Méd. Nancy, luglio 1927.
(104) BLUM, DELAVILLE e CAULAERT. Acad. de M.d., 12-5-1925.
(105) STRAUB e MEIER. D. Arch. f. kl. Med., 1922, CXXXVIII, 208.
(106) CHABANIER e LEBERT. Soc. franç. d'Urol., 15-6-1925.
(107) CULLEN. Citato da DAUTREBANDE.
(108) DAUTREBANDE. XVIII Congr. franç. de Méd. Nancy, luglio 1927.
(109) PALMER. Massachussets med., S., 1913, XXIV, 133.
(110) HÖBER e HENDERSON. *Physikalische Chemie der Zelle u. Gewebe.* Leipzig, 1914.
(111) PEABODY. Arch. of ind. Med., 1919, XIV, 236.
(112) POPESCU-INOTESTI. Cbl. f. inn. Med., 1923, VIII, XXX, 481.
(113) STUBER. D. A. f. kl. Med., 1925, CXLVI, 47, 145.
(114) GELERA. *L'equilibrio acido-basico dell'organismo.* Ist. Edit. Milano, 1927.
(115) JEAMBRAU e CRISTOL. Citati da BARLOCCO.
(116) BONNET. Thèse de Montpellier, 1925.
(117) RHEN. Z. f. Urol. Ch., 1923, XIII, 230.
(118) NASH e BENEDICT. J. of b. Ch., 1921, XLVIII, 63; Z. f. Ph. Ch., 1924, CXXXVI, 130.
(119) LABBÉ, NEPVEUK e SELIGMANN. Soc. méd., des hôp., 15-7-1927.
(120) WAQUEZ. Citato da RATHÉRY e TROCMÉ.
(121) LEVY. Ibid.
(122) BLUM. Ibid.
(123) HOESSLIN. Ibid.
(124) FISCHER. D. Arch. f. kl. Med., Bd. 146, H. 3-4.
(125) SELLARDS. *The Principles of acidosis and Clinical Methods of its. Study.*
(126) PALMER. Massachussets Med. Soc., 1913, 24, 133.
(127) HENDERSON e PALMER. J. Biol. Chem., 1915, 21, 57.
(128) PALMER e V. SLYKE. J. of b. Ch., 1917, XXXII, 599.
(129) SALVESEN e JACKSON. Ibid., 1920, XLV, 101.
(130) DESGREZ, BIERRY e RATHÉRY. Acad. des Sciences, 10-7-1922.
(131) BIERRY, RATHÉRY e SIGWALD. Soc. méd. des hôp., 17-7-1925; C. r. S. Biol., 4-7-1925.
(132) RATHÉRY, TROCMÉ e MARIE. La Presse Médicale, 23-7-1927.
(133) SCHLAYER. Citato da BERTOLINI: *I perturbamenti funzionali del rene.* Milano, 1921.
(134) BAEHR. Ibid.
(135) GHIRON. Ibid.
(136) DE MATTEI. Ibid.
(137) KRAMER e TISDALL. Citati da GELERA: *Biochimica delle costituzioni.* Isti. Ed. Scient. Milano, 1927.
(138) BANG. Citato da PENDE: *Trattato sintetico di Patologia e Clinica Medica,* vol. II, Principato, 1928.
(139) BLOOR. Ibid.
(140) V. SLYCHE. J. of b. Chim., 1918, XXXIII, 517.
(141) PENDE. Rinnovamento Medico, anno V, n. 4.
(142) GELERA. Riv. It. di Terapia, 1928.
(143) ID. In pubblicazione.
(144) ID. Annali di Clin. Terapeutica, 1928.
(145) ORTGLER. *Verhandlungen der deutsche path. gesell.,* 1904.
(146) HUECK. Ibid., 1925.
(147) CHALETOW. Citato da ORTGLER.
(148) NAUNYN. Citato da ZONDEK: *Die elektrolyte ihre bedeutung für phys. path. u. th.* Berlin, Springer, 1927.
(149) FRERICHS. Citato da ZONDEK.
(150) ARONSSOHN. *Le fermente glycolitique.* Thèse de Paris, 1892.
(151) ELIAS. Bioch. Z., vol. 48, p. 120, 1919.
(152) UNDERHILL. J. Biol. Chem., vol. 25, 463, 1916.
(154) FROEHLICH e POLLAK. Arch. exp. f. Path. u. Pharm., vol. 77, 275, 1914.
(155) GELERA. Riv. Italiana di Terapia, 1928.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal Prof. V. ASCOLI

SULLE SECREZIONI PANCREATICHE.

Nota I. — Le secrezioni pancreatiche allo stato normale (1).

Dott. R. CARUSI, assistente vol.

Dopo la scoperta dell'insulina, fatta da Banting e Best, e la sua estrazione dalle isole di Langerhans, una nuova luce è stata portata nella funzione secretoria del pancreas; e quella sostanza che era già stata sospettata fin dal 1890, veniva infine isolata ed usata con grande profitto nei casi di alterato ricambio degli idrati di carbonio.

Questa scoperta veniva ad affermare con prove inoppugnabili e sperimentali che l'insulina rappresenta la secrezione interna od ormonica del pancreas, fatta a spese delle isole di Langerhans, con una specifica azione sulla glicoregolazione, mentre la secrezione esterna, dipendente dalla parte acinosa, si compone dei tre fermenti — amilasi, lipasi, tripsina — i quali esplicano la loro azione sugli alimenti, trasformandoli, e rendendoli assimilabili.

È interessante sia a scopo fisiologico, sia a scopo clinico, poter stabilire come si comportano i diversi fermenti durante l'attività secretrice pancreatica, e cioè se la loro secrezione sia parallela ed uniforme, oppure sia incostante ed indipendente; inoltre è importante ricercare quale rapporto conserva la secrezione esterna ed interna pancreatica, in speciali momenti funzionali dell'organo.

Sul comportamento della secrezione esterna pancreatica esiste una estesa letteratura, con numerose ricerche cliniche e sperimentali, allo scopo di poter chiarire il meccanismo funzionale dei singoli fermenti pancreatici, e la loro attività, considerata in diversi momenti funzionali; tuttavia allo stato attuale le opinioni degli AA. non sono concordi tra loro.

Secondo Balkin la secrezione dei fermenti pancreatici è costante ed eguale; secondo Chiray e Lebon invece la secrezione dei tre fermenti non si compie in modo parallelo nello stesso momento; esiste una indipendenza funzionale tra i fermenti, con un'attività enzimatica la quale è in rapporto col mezzo stimolante, e con gli alimenti ingeriti.

---

(1) Comunicazione fatta al XXXIV Congr. Medic. Int. Roma, ottobre 1928.

La recente scoperta dell'insulina ha sollevato un nuovo quesito: come si comporta la secrezione interna ed esterna pancreatica in uno stesso momento?

Non ancora sono state fatte ricerche sperimentali in proposito; esistono solo delle osservazioni cliniche, che tendono a chiarire il rapporto tra le due secrezioni. Ci è parso pertanto interessante ricercare sperimentalmente come si comportano le due secrezioni, e se veramente esiste una indipendenza funzionale tra i tre fermenti.

Monteleone ha trovato diminuiti i tre fermenti pancreatici nel succo duodenale di paz. con diabete mellito; l'iniezione d'insulina in tali casi provoca un aumento notevole dell'attività enzimatica dei fermenti pancreatici; a tale riguardo l'A. invoca la ipoattività enzimatica quale sussidio diagnostico nella soluzione del problema d'una glicosuria.

Kahn ritiene che la causa del dimagramento dei diabetici, a malgrado una alimentazione appropriata, sia dovuta alla incompleta digestione ed assorbimento degli alimenti, per opera dei fermenti pancreatici diminuiti.

In 8 diabetici denutriti, trovò che gli enzimi pancreatici dosati nel succo duodenale avevano un'attività un quarto, la metà di quella d'un uomo normale, e che le feci contenevano cibi non assimilati.

Jones in 68 casi di diabete mellito trovò un'accentuata alterazione dell'attività secretiva esterna pancreatica.

Cammidge conferma le precedenti ricerche, ed asserisce che nella patologia della maggior parte dei diabetici, ad un disturbo della secrezione interna pancreatica, si associa un difetto di digestione e di assimilazione degli alimenti.

Katsch, Gallart e Monès hanno anch'essi trovato diminuiti i fermenti pancreatici nel succo duodenale dei diabetici, conformemente alle conclusioni di Labbé e Réchard.

Collazo e Dobreff mercè una fistola duodenale nel cane, dopo una iniezione d'insulina fatta nella safena, hanno riscontrato un aumento della secrezione esterna pancreatica.

Lambert e Hermann in animali con fistola del canale di Wirsung, non hanno notato aumento della secrezione esterna, successiva ad iniezione d'insulina.

Villaret e Justin-Besançon hanno ricercato il comportamento dei fermenti pancreatici dopo iniezione d'insulina in un infermo con fistola biliare, ma non hanno potuto confermare i risultati di Collazo e Dobreff; uguali risultati negativi hanno ottenuto Chiray e Lebon in ricerche sperimentali sui cani.

La diminuita funzione della secrezione esterna pancreatica nel diabete mellito potrebbe trovare una spiegazione nelle alterazioni istologiche che sono state riscontrate nel pancreas dei diabetici: lesioni a carico del tessuto insulare e della parte acinosa della ghiandola (Dale, Swale-Vincent, Woller e Jones, ecc.).

Le ricerche riferite, mentre non escludono in modo assoluto una correlazione funzionale tra le due secrezioni, non possono far pensare che la secrezione esterna ed interna siano parallele nella loro attività funzionale.

Noi abbiamo stabilito delle ricerche sperimentali in tal senso, non nascondendoci le difficoltà che ci si prospettavano, sopratutto per poter giudicare il comportamento della secrezione interna pancreatica.

Metodi di ricerca diretta per dosare l'attività dell'insulina non esistono allo stato presente; per conoscere questa attività ci serviamo della ricerca indiretta, la quale considera il comportamento della curva glicemica ottenuta in successivi momenti nello stesso individuo; ma anche tale metodo non va esente da critiche, perchè la glicoregolazione dipende, oltre che dall'insulina, da molte altre cause, allo stato presente ancora poco chiare, le quali possono intervenire a modificare la curva glicemica, indipendentemente dall'insulina. Infatti finora le stesse teorie avanzate per spiegare il modo con cui l'insulina agisce sulla glicemia, sono insufficienti, e soggette a molteplici critiche.

Tuttavia, mancando altri metodi di ricerca più precisi, noi ci siamo attenuti al dosaggio della glicemia, per poter giudicare nella forma più accessibile, l'attività dell'insulina, sia allo stato normale, sia in seguito a stimoli chimici del pancreas.

Metodo di ricerca. — I nostri esperimenti furono condotti su cani di diversa grandezza.

I cani venivano tenuti a digiuno per 18 ore prima di essere sottoposti all'esperimento.

I dosaggi dei fermenti pancreatici venivano fatti su siero di sangue, estratto per puntura sia del cuore sia della femorale; per non sottoporre gli animali a ravvicinati e gravi salassi, l'estrazione di sangue era fatta prima, dopo 30, dopo 60, dopo 120 minuti.

In qualche caso abbiamo dosato i fermenti anche nell'urina, estratta con cateterismo.

In un caso abbiamo ricercati i fermenti nel succo pancreatico, ottenuto con fistola pancreatica alla Paulow.

Era nostra intenzione di corredare le ricerche con più numerosi dosaggi dei fermenti pancreatici, raccolti dalla fistola; ma la difficoltà da parte dei cani di sopravvivere alla fistola, ce l'ha impedito; infatti tutti gli animali usati per gli esperimenti, son morti a distanza di 1, 2 giorni dall'operazione della fistola alla Paulow, malgrado che questa fosse eseguita con tutte le regole di asepsi.

I metodi di dosaggio dei fermenti pancreatici sono stati considerati dettagliatamente in un'altra nostra pubblicazione (Carusi); ricordiamo pertanto che per l'amilasi abbiamo usato il metodo all'amido da noi modificato; per la lipasi la monobutirrina o il metodo Bondi modificato; per la tripsina il metodo di Gualtier, Roche e Baratte.

Tali dosaggi erano fatti sul siero di sangue fresco, non inattivato, ottenuto dal sangue estratto a distanza di 30, 60, 120 minuti dalla prima estrazione.

Le glicemie, eseguite sul medesimo sangue, erano dosate col micrometodo di Bang.

È opportuno tener presente che nel sangue solo il dosaggio dell'amilasi è costante; la lipasi, per la sua labilità, e per altre condizioni, non sempre

dà risultati attendibili; la tripsina non è stata dosata, perchè il sangue col suo potere antitriptico distrugge il fermento proteolitico del pancreas.

CASO I. — Cane bianco con macchie scure, Kg. 7,200.
30-1-28. — Glicemia: 1,03 - 0,96 - 0,96 - 1 ‰
Diastasi: 0,25 - 0,21 - 0,33 - 0,28 ‰
Lipasi: 1,5 - 1,7 - 1,7 - 2 cc. soda 10/N.

Osservazioni: Durante le due ore di esperimento, la glicemia non ha subito manifeste oscillazioni; la diastasi ha conservato un ritmo press'a poco identico; la lipasi ha un accenno all'aumento.

In questo caso si può notare un certo parallelismo tra la secrezione esterna (diastasi) ed interna (glicemia); infatti dopo la prima e seconda ora, mentre la glicemia diminuisce, la diastasi aumenta. La lipasi non conserva alcun rapporto con gli altri valori.

CASO II. — Cane bianco, macchie nere, Kg. 6,200.
10-4-28. — Glicemia: 0,82 - 0,82 - 0,82 - 0,71 ‰
Diastasi: 0,57 - 0,59 - 0,67 - 0,63 ‰
Lipasi: 1,7 - 1,7 - 1,5 - 1,7 cc. soda 10/N.

Osservazioni: La glicemia ha mantenuto un tasso costante durante lo esperimento, con accenno alla diminuzione dopo la seconda ora; la diastasi è aumentata nelle ore successive; la lipasi ha conservato valori più costanti.

In questo caso noi non possiamo trovare nessun rapporto tra la glicemia e la diastasi, e tra questa e la lipasi. In questo animale evidentemente le secrezioni pancreatiche non hanno avuto uno stimolo secretivo uniforme e parallelo.

CASO III. — Cane bianco, macchie nere, Kg. 11,300.
5-10-28. — Nel sangue: Glicemia: 0,96 - 0,92 - 1,25 - 1,07 ‰
Diastasi: 0,47 - 0,21 - 0,77 - 0,58 ‰
Lipasi: 0,4 - 0,3 - 0,4 - 0,4 cc. soda 10/N.
Nell'urina: Diastasi: 0,43 - 0,07 - — - 0,31 ‰
Lipasi: 1,5 - 1,5 - — - 1,2 cc. soda 10/N.
Tripsina: 1 - 0,7 - — - 0,5 » » »

Osservazioni: In questo cane i fermenti pancreatici furono dosati anche nell'urina.

Considerato il ritmo del tasso glicemico in rapporto alla diastasi del siero di sangue, si nota che il fermento amilolitico e la glicemia seguono una identica curva; non esiste quella dissociazione che potrebbe indicare un rapporto di uguaglianza tra le due secrezioni. La diastasi dell'urina e così la tripsina e la lipasi hanno mostrato una diminuzione progressiva dell'attività enzimatica, conservando un certo rapporto fra loro; tale rapporto non è presente tra gli stessi fermenti del sangue, e tra essi ed i fermenti dell'urina.

CASO IV. — Cane marrone, Kg. 6.
20-3-28. — Glicemia: 0,96 - 1,17 - 1,17 - 1,25 ‰
Diastasi: 0,78 - 0,75 - 0,75 - 0,86 ‰
Lipasi: 1,7 - 1,7 - 1,7 - 1,8 cc. soda 10/N.

Osservazioni: In questo caso sembrerebbe esistere un certo rapporto parallelo tra la curva glicemica e la curva amilolitica. Infatti ad un aumento della glicemia, corrisponde una diminuzione della diastasi, con un perfetto rapporto di identità dopo 30 e 60 minuti. Senonchè, dopo 2 ore, ad un aumento piuttosto marcato della glicemia, corrisponde anche un aumento della diastasi. La lipasi non ha subito oscillazioni durante le 2 ore dell'esperimento, non conservando quindi alcun rapporto con la secrezione del fermento amilolitico.

CASO V. — Cane bianco, Kg. 6.

26-7-28. — Glicemia:	1,07	1,03	1,07	1,07	‰
Diastasi:	0,86	0,72	0,71	1,18	‰
Lipasi:	1,7	1,7	2,9	1,2	cc. soda 10/N.

Osservazioni: La curva glicemica in questo caso non ha subito alcuna variazione, conservando un tasso costante durante l'esperimento. Non così la diastasi, la quale dopo un periodo di iposecrezione, ha presentato un periodo di ipersecrezione, con un valore enorme, mai raggiunto negli altri casi. Non vi è stato quindi alcun rapporto tra la glicemia e la diastasi. Anche la lipasi ha presentato un notevole aumento dopo la prima ora, seguito da una diminuzione proprio nel momento in cui la diastasi aumentava. Non possiamo quindi neppure in questo caso stabilire alcun rapporto tra i fermenti pancreatici.

CASO VI. — Cane nero, Kg. 6.

Glicemia:	0,85	0,96	1	1	‰
Diastasi:	0,28	0,35	0,61	—	‰
Lipasi:	1	0,8	0,8	—	cc. soda 10/N.

Osservazioni: In questo caso non è stato possibile completare l'esperimento, perchè il cane moriva alla seconda ora, durante la puntura del cuore per estrarre il sangue. Come si può osservare, la glicemia ha mostrato un progressivo aumento; la diastasi ha presentato un aumento, ma già molto marcato dopo la prima ora, tanto da giungere al doppio del tasso iniziale. Anche in questo caso non vi è stato alcun rapporto insulina-diastasi. La lipasi è diminuita dopo i 30 m., conservando un ritmo a sè, senza alcuna corrispondenza con la eliminazione della diastasi e la curva della glicemia.

Le ricerche fatte sui fermenti contenuti nel sangue circolante, sono state ripetute in un cane di Kg. 12, a cui venne praticata la fistola pancreatica.

Tecnica: Previa narcosi morfo-eterea, si incide l'addome in corrispondenza del retto di destra; si aprono i foglietti peritoneali, e si estrinseca l'ansa duodenale, contenente il pancreas. Senza ledere la massa ghiandolare, si isolano i dotti secretori pancreatici secondari, e si legano; a 2 cm. si trova il dotto principale del calibro di 1 mm. Si isola dalla ghiandola, e si escide al suo sbocco, insieme alla sola mucosa del duodeno; si evita così di aprire il duodeno, per impedire quelle infezioni che sono mortali per gli animali. Lo sbocco del dotto si fissa al foglietto esterno peritoneale; si richiude la ferita laparatomica, lasciando aperta la cute in corrispondenza del dotto. Il cane sopporta perfettamente l'operazione, e nei giorni successivi non presenta segni di sofferenza.

La secrezione pancreatica è piuttosto scarsa nei primi giorni, e l'ingestione di latte o di cibo provoca la fuoruscita soltanto di poche goccie; nei giorni successivi però la secrezione diventa più abbondante e continua.

Dopo 8 giorni dall'operazione, si raccoglie il succo pancreatico per il dosaggio dei fermenti. Il succo si elimina con una media di 7 gocce al minuto, durante l'esperimento; si raccoglie il succo frazionato in tre volte, per la durata di 30 m. per volta, durante 90 m.

Nei primi ed ultimi 30 m. la quantità totale è di circa cc. 4, nei secondi 30 m. la quantità è aumentata a cc. 5,5.

Dai campioni di succo pancreatico si ottengono i seguenti valori:

Diastasi:	9,52	- 8	- 10 ‰	
Lipasi:	2,3	- 2,7	- 2,2 cc.	soda 10/N.
Tripsina:	8,3	- 8,3	- 8,2 id.	id.

Osservazioni: Nella seconda mezz'ora dall'inizio dell'esperimento si è avuta una maggiore quantità di secreto pancreatico; in confronto con gli altri due campioni esso appariva più fluido, più tenue, più trasparente. Infatti il dosaggio del fermento amilolitico ha mostrato che nel secondo campione l'attività era diminuita rispetto a quella iniziale, ed è aumentato dopo questo periodo. Quindi accanto ad una maggiore quantità, noi dobbiamo notare una qualità inferiore del prodotto pancreatico.

Anche la lipasi ha subito una diminuzione considerevole; ma la curva lipolitica non ha ripreso nell'ultima mezz'ora, come la diastasi, ed è continuata più marcata la diminuzione.

Al contrario la tripsina non ha mostrato alcuna variazione apprezzabile. Possiamo quindi notare che nel succo pancreatico raccolto frazionatamente in un cane allo stato normale, i fermenti si comportano con un ritmo indipendente, senza conservare alcun parallelismo tra loro.

Considerazioni critiche e conclusioni. — Scopo del presente lavoro era quello di poter studiare il comportamento delle secrezioni pancreatiche negli animali normali.

La stimolazione della secrezione pancreatica si avvale di diversi mezzi; noi abbiamo voluto iniziare le nostre ricerche non somministrando alcun medicamento od alimento ai cani; e benchè la secrezione esterna pancreatica sia minima allorchè manca uno stimolo, noi abbiamo eliminato tale causa, in considerazione che lo stesso atto di puntura del cuore o della femorale bastasse a stabilire nel cane uno stato speciale di emotività tale da influire anche sulla secrezione pancreatica.

Infatti abbiamo potuto notare che allo stato normale, esistono variazioni di glicemia, non solo da soggetto a soggetto, ma anche in dipendenza dei diversi momenti in un medesimo soggetto.

La questione prospettata, se le secrezioni pancreatiche siano parallele, se esiste un certo automatismo funzionale tra le diverse parti che compongono la ghiandola pancreatica, dalle nostre ricerche viene risolta nel senso

che non esiste alcun parallelismo tra le due secrezioni; la stessa secrezione esterna va soggetta ad una certa indipendenza funzionale tra i tre enzimi che secerne.

In qualche caso da noi riferito si può notare un accenno ad una sinergia funzionale tra le due secrezioni; ma questa evenienza non è costante e tale da poter far pensare ad un parallelismo funzionale tra la secrezione interna ed esterna.

Possiamo quindi concludere che:

1) Non esiste un comportamento uniforme della secrezione pancreatica nei diversi soggetti.

2) Le due secrezioni — interna ed esterna — non presentano una netta e parallela dipendenza funzionale.

3) In qualche raro caso vi è un accenno ad un rapporto quantitativo tra le due secrezioni; nella maggioranza dei casi esiste un automatismo funzionale.

4) Gli stessi fermenti della secrezione esterna presentano una indipendenza funzionale, senza accenno ad alcuna correlazione tra loro.

BIBLIOGRAFIA.

Balkin. Cit. da Chiray e Lebon.
Cammidge. Brit. Med. Journ., 26 dic. 1925; The Practitioner, sett. 1925.
Carusi. Folia Clin. Chim. et Micr., vol. III, f. IV, 1928.
Chiray e Lebon. *Les insuffisances pancreatiques.* Masson, éd.
Collazo e Dobreff. Cit. da Chiray.
Dale. Journ. of Phisiol., vol. XLI, XLIII, LII.
Jones. Archiv. of Inter. Med., marzo 1925.
Kahn. Annals of Clin. Med., marzo 1925.
Katsch. Deut. Gesell. f. Innere Med., giugno 1927.
Gallart e Mones. Arch. de Med. Cirur. y Espec., sett., p. 273, 1927.
Labbé e Rechard. Appar. digest. et mal. de la nutrition, 8 ott. 1926.
Lambert e Hermann. Cit. da Chiray.
Monteleone. Problemi di Nutrizione, 1927.
Villaret e Justin-Besançon. Cit. da Chiray.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVII Roma, 1° Marzo 1930 Num. 3

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - V. Serra: *Contributo allo studio dei tumori polmonari, con speciale riguardo ai sarcomi primitivi.* — II. - G. Lazzaro: *Su un caso di leucemia emocitoblastica acuta.* — III. - R. Gosio: *Influenza della radioterapia sull'esito della leucocitosi adrenalinica nelle leucemie.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia speciale Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Zeri

Contributo allo studio dei tumori polmonari, con speciale riguardo ai sarcomi primitivi

per il dott. Vittorio Serra, assistente.

La conoscenza dei tumori maligni primitivi del polmone ha fatto in questi ultimi anni passi da gigante; questa entità patologica considerata un tempo così rara da essere quasi eccezionale è divenuta oggi relativamente frequente, come non può sfuggire a chi scorra la letteratura medica più recente; ovunque egli ritroverà, dominante e minaccioso, il motivo dell'accrescimento delle neoplasie polmonari primitive, sopratutto nelle pubblicazioni in lingua tedesca che ne riportano le più impressionanti statistiche.

Considerati un tempo come evenienza di estrema rarità, questi tumori trovavano scarsa accoglienza nei trattati di patologia e di anatomia patologica; d'altra parte le difficoltà diagnostiche e la mancanza o l'insufficienza dell'aiuto dei raggi X contribuivano all'esiguità della casistica.

Tuttavia, sebbene rari, i tumori primitivi del polmone erano già stati descritti nel secolo XVIII (v. Seyfarth 1716, Van Svieten 1757); e nel 1896 il Zagari affermava che essi non erano poi tanto eccezionali, avendone egli

potuto raccogliere sette casi in tre anni; anche il De Renzi, il Cardarelli, il Guttmann in quell'epoca ne avevano raccolto un discreto numero.

Però, nello stesso tempo, altri autori sostenevano l'immensa rarità dei tumori primitivi ed alcuni giungevano sino a negarne l'esistenza! (v. Zagari).

Molto cammino si è fatto da allora; giacchè, sia per la migliorata conoscenza dei vari aspetti clinici sotto cui la malattia può decorrere (ascesso. cisti, tubercolosi, processi acuti e cronici dell'apparato respiratorio), sia per i grandi progressi dell'indagine radiologica, sia per il sussidio prezioso delle ricerche citologiche, sia infine, e forse sopratutto, per l'aumento vero e proprio delle neoplasie in genere e di quelle polmonari in ispecie, le statistiche si sono andate arricchendo in modo veramente sorprendente e il recente lavoro di Adler riferisce non meno di 581 casi di neoplasmi primitivi dei polmoni e dei bronchi.

Sebbene da alcuni autori (Ferrio, Schöppler) si sostenga ancora la loro rarità, statistiche recenti, sopratutto tedesche, austriache e russe concordano nell'ammettere che in questi ultimi anni i tumori primitivi e specialmente il cancro del polmone abbiano presentato un notevole aumento di frequenza.

Ricordiamo, tra le altre, la statistica di Berblinger, secondo la quale i casi di tumore primitivo del polmone a Jena sono stati solo 14 nel decennio 1910-1920, e ben 24 nel quinquennio seguente 1921-1926; quella di Brandt da cui si rileva che il cancro del polmone è aumentato a Riga dal 1902 in poi; anche Kikuth ha riscontrato un tale aumento; così Sauerbruch, Heilmann, Stähelin, Rossels, Perfiliew.

Secondo Hanf la percentuale dei tumori del polmone fu di 7,9 % nel triennio 1903-06, e di 17,7 % nel triennio 1922-25; Biberfeld ha riscontrato 207 casi di tumori primitivi del polmone su 36.000 autopsie; Materna 19 casi di cancro del polmone su 260 autopsie di cancerosi. Seyfarth riferisce che a Lipsia il 15,5 % dei casi di autopsia è dato dai tumori primitivi del polmone; Hampeln di Jena e Katz di Heidelberg riferiscono analogamente. Secondo quest'ultimo, in una statistica di 60 anni è rilevabile un netto aumento dei tumori polmonari dal 1924 in poi. Wahl riferisce una statistica dell'Istituto Moabit da cui risulta che ci furono 3 casi nell'anno 1917-18, e ben 16 casi nell'anno 1926-27. Breckwoldt ritiene che la percentuale dei tumori polmonari sia salita da 0,42 % a 0,91 %; anche Marsmann in Olanda, e Kogan in Russia rilevano un simile aumento. Il Della Palma, in un suo recente lavoro, vi fa accenno; così l'Alessandri; ma non mi risulta che esistano statistiche italiane sull'argomento.

Da quanto s'è detto deriva la conclusione che le neoplasie polmonari primitive sono adesso indiscutibilmente in aumento.

Varie interpretazioni sono state date di questo fenomeno; domina generalmente, sebbene qualcuno ne dissenta (Kikuth), il concetto che l'irritazione cronica della mucosa bronchiale possa creare delle condizioni favorevoli allo sviluppo del tumore (v. anche Dyas). Sono state così incolpate la polvere di strada, sollevata dal moderno traffico sempre crescente, i pulviscoli metallici, il pietrisco, le esalazioni dell'asfalto, dei gas irritanti,

della benzina, del catrame e dei suoi derivati. Seyfarth di Lipsia ha notato che un altissimo contingente di tumori era dato appunto dagli operai delle strade, dai tipografi, dai lavoratori dei metalli.

Molti autori hanno messo poi in rapporto l'aumento dei tumori dal 1918 in poi con le irritazioni bronchiali provocate dall'influenza, ma non tutti sono d'accordo su questo (Breckwoldt).

Le atelettasie (Kichiji), le pneumoconiosi (Cramer), la tubercolosi (Giegler e altri), le malformazioni del polmone (Schwyter) sono state a volta a volta segnalate da varii autori in singoli casi come condizioni favorenti l'impianto dei tumori; ma appunto come cause singole non possono avere importanza nel determinare un fenomeno così generalizzato e vasto come quello dell'accrescimento attuale.

È invece ritornato in onore lo studio dei tumori (linfosarcomi?) dei minatori dello Schneeberg, e nuovo campo e nuove congetture hanno aperto le ricerche sui tumori sperimentali da catrame, arsenico, ecc. negli animali (Murphy e Sturm, Müller, Bartoszeck, ecc.), e nell'uomo (De Jong-Meyer-Maltureau).

Non è mia intenzione soffermarmi oltre su questo argomento; desideravo solo accennarlo come degno di grande interesse e perchè porta in primo piano quella che era, sino a non molto tempo fa, una « malattia d'eccezione ».

*
* *

Com'è noto, i tumori maligni primitivi del polmone vengono divisi anatomopatologicamente in due grandi classi; gli epiteliomi ed i sarcomi.

Purtroppo, per grande tempo si sono confuse sotto il nome unico di « cancro » queste due categorie, e ciò ha senza dubbio contribuito a ingenerare confusione da un lato e a rendere, dall'altro, più scarsa la letteratura dei sarcomi polmonari che rappresentano effettivamente tuttora una manifestazione di grande rarità.

L'epitelioma può prendere origine dall'epitelio della mucosa bronchiale — come avviene di solito — o dall'epitelio che tappezza gli alveoli; questa ultima forma molto discussa (Brandt) e persino negata (Eismayer) è senza dubbio molto più rara.

Il Brandt dà una importanza decisiva per l'origine istologica del cancro alle cellule basali dell'epitelio bronchiale, capaci secondo lui di accrescersi e di proliferare sotto lo stimolo di eccitamenti cronici di qualunque natura.

Il Wahl nella sua copiosa statistica ha riscontrato il 50 % di cancri a epitelii piatti; secondo il Katz la metaplasia dell'epitelio bronchiale in epitelio piatto rappresenta uno stadio precarcinomatoso, estremamente favorevole allo sviluppo del cancro.

L'origine bronchiale degli epiteliomi è messa in evidenza da Efraim che se ne giova per esaltare l'utilità diagnostica della broncoscopia.

Anche per Schmoller e per Kauffmann i carcinomi alveolari sono molto più rari dei bronchiali: Materna riferisce che su 19 casi di cancri del polmone, solo 2 erano di origine alveolare, gli altri derivando tutti dai bron-

chi; e nella casistica di Breckwoldt 36 cancri su 47 tumori polmonari, erano di origine bronchiale.

Tuttavia l'epitelioma alveolare esiste ed un caso ne è stato diffusamente illustrato di recente dal Della Palma; secondo Kogan, esso sarebbe anzi molto frequente. Per quanto riguarda i sarcomi, ricordiamo che essi hanno origine dalla sottomucosa dei bronchi, dal tessuto connettivo del polmone, dalla tunica esterna dei vasi (Campatelli); secondo altri invece (Fraenkel, Kauffmann) si originerebbero dalle glandole peribronchiali, diffondendosi di lì nel polmone.

Certamente la diagnosi esatta del punto di partenza riesce assai difficile quando un intero lobo o tutto il polmone — come spesso avviene — è invaso; secondo Fraenkel il sarcoma, occupando solo secondariamente il polmone, avrebbe con i bronchi rapporti meno intimi dell'epitelioma che direttamente ne deriva; ma sappiamo che esistono forme peduncolate, intrabronchiali, stenosanti (Braxton Hicks) e il Foà ha ammesso che i bronchi siano spesso invasi.

Il sarcoma può raggiungere dimensioni notevoli e pesare 3-4 Kg. (Banti); può andare incontro a disfacimento e a necrosi — che non sono però frequenti; può essere di consistenza dura o molle, di colore biancastro, giallo, rossastro.

Può dare metastasi o nel polmone dell'altro lato o in altri organi (fegato, ossa, cervello); frequentemente infiltra il mediastino.

Istologicamente, la sua natura varia: i più frequenti sono i sarcomi a cellule fusate, ma ne son stati citati a cellule rotonde, a cellule miste, a cellule giganti (Glass); questi ultimi sono assai rari.

Il De Crescenzi ha descritto un caso di osteosarcoma, che il Foà cita nel suo trattato.

Ma mentre l'anatomo-istologo è riuscito a far luce sul problema di questi tumori per quanto lo riguarda, il clinico si trova ancora nella impossibilità assoluta di andare oltre alla diagnosi pura e semplice di « tumore del polmone »: ed anzi, in molti trattati, vengono descritti in blocco i tumori del polmone con quelli della pleura, tanto facilmente la loro contiguità e le quasi fatali metastasi reciproche contribuiscono a fare di queste due localizzazioni neoplastiche una sola forma clinica; e sì che, dal lato istologico, il cancro della pleura è esso stesso oggetto di viva discussione, data l'origine embrionale tutt'ora non certa dei foglietti pleurici.

Il criterio dell'età può solo dare — fino ad un certo punto — qualche aiuto al medico poichè in genere i sarcomi colpiscono l'età più giovane; ma Habershon ha descritto un sarcoma polmonare in un vecchio di 78 anni! D'altra parte la differenza di sesso (secondo Sachs i sarcomi avrebbero una spiccata predilezione per le donne, predilezione del resto che la scarsa letteratura non conferma), o qualche sfumatura semeiotica (l'aspetto dello sputo, lo stridor, il comportamento delle metastasi) non possono avere alcun valore effettivo: la diagnosi di natura, al giorno d'oggi, non è possibile al letto del malato, e solo l'autopsia può risolvere il quesito.

Essa lo risolve infatti, e dalla statistica anatomopatologica di Fraenkel risulta che su 25 carcinomi si ebbero 9 sarcomi (1 : 3); da quella di Sachs

— su 45 carcinomi — 6 sarcomi (1: 7); da quella di Brandt, su 63 casi, 46 erano di carcinoma, e 18 di sarcoma; secondo Fuchs il sarcoma è 7 volte più raro dell'epitelioma, secondo Pässler 4 volte.

È ad ogni modo sicuro che il sarcoma polmonare primitivo resta tutt'oggi un neoplasma molto raro e perciò di grande interesse; si calcola infatti (Campatelli) che i casi descritti sinora non superino di molto le due dozzine.

Ritengo quindi utile di portare anche io — dietro suggerimento del mio Direttore prof. Zeri — un contributo allo studio dei sarcomi del polmone, descrivendone un caso che mi è occorso di osservare nel nostro Istituto.

Si tratta di un giovane contadino di anni 18, nato a Olevano.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare, e nella remota del paziente.

Posto sin da piccolo al lavoro dei campi, vi accudì sempre senza alcun disturbo: non sofferse malattie degne di menzione, si è sviluppato in modo perfettamente regolare: non abusi; non malattie veneree.

Al principio del 1928 l'infermo godeva ancora buona salute ed adempiva le sue abituali mansioni.

Durante l'estate di quell'anno (una data esatta non è precisabile), sembra che abbia cominciato ad avere un po' di tosse, modica cefalea, e un certo senso di astenia; la temperatura non fu mai misurata.

Col passar dei mesi il paziente andò perdendo le forze, l'appetito e la voglia di lavorare; non presentò mai sudori notturni; ma i parenti notarono che andava dimagrendo a vista d'occhio.

Il 25 novembre 1928 comparve febbre abbastanza elevata (38°,5) non preceduta da brivido, cui si accompagnarono affanno, dolori toracici vaghi nelle profonde ispirazioni (non vero dolore puntorio) ed espettorato muco-purulento abbondante, intimamente commisto a sangue.

Nei giorni seguenti, e sino alla metà del dicembre le condizioni dell'infermo si mantennero gravi; l'espettorazione sanguigna, che non assunse mai i caratteri di vera emottisi, dopo una pausa di qualche giorno, tornò a manifestarsi.

Continuò anche la febbre, a tipo intermittente con lievi elevazioni serali (al disotto dei 38°) e i dolori, localizzati all'emitorace destro.

Lo stato di nutrizione già decaduto peggiorò ulteriormente; l'astenia era accentuata e l'infermo era tormentato da un'intensa dispnea che nulla valeva a calmare e che gli rendeva impossibile il decubito supino.

In tali condizioni fu dal sanitario locale inviato a Roma, ove fu ricoverato nel nostro Istituto il 15-12-28.

L'appetito era scarso, l'alvo e la diuresi regolari, il sonno agitato.

Esame obbiettivo: 16-12-1928:

Condizioni generali assai gravi.

Facies pallida, emaciata, sofferente.

Decubito quasi obbligato semiseduto; poco tollera il decubito supino; preferisce quello obliquo destro.

Sensorio abbastanza vigile.

Costituzione allungata, gracile; nutrizione estremamente scaduta.

Cute di color grigiastro; mucose pallide; non edemi, non efflorescenze, non cicatrici.

Pannicolo adiposo scarsissimo.

Glandole: laterocervicali numerose, da un granulo di miglio a un pisello, mobili, indolenti; scarse all'inguine.

Non si palpano all'ascella e all'epitroclea.

Muscoli ipotonici e flaccidi. Ossa degli arti molto lunghe: dita a bacchetta di tamburo.

Polso 102, piuttosto molle, piccolo, ritmico.
Temperatura 37,3.
Pupille reagenti, sinistra maggiore di destra.
Lingua umida, rosea. Faringe nulla.
Apparato respiratorio: sintomi subbiettivi: affanno, scarsa tosse ad accessi, escreato muco purulento emorragico, generalmente simile a conserva di fragole (gelée).
Esame microscopico dell'espettorato: grande quantità di leucociti polinucleati e numerose cellule ampie con nucleo centrale. Enorme quantità di flora batterica: non si riesce a porre in evidenza il bacillo di Koch.
Torace. Asimmetrico: la metà destra appare più espansa. Allungato, ma senza prevalenza dei diametri trasversali sugli antero-posteriori. I primi spazi intercostali di destra non appaiono incavati, come a sinistra, ma spianati. Le fossette e le prominenze fisiologiche sono molto accentuate.
Respiro: frequenza 30, a tipo costo-addominale: l'emitorace destro si espande nel respiro meno del sinistro.
Non punti dolenti. Il F. V. T. è percepibile su tutto l'emitorace sinistro; sul destro è notevolmente rinforzato in alto, sia anteriormente che posteriormente; in basso si percepisce debolmente.
Il senso di resistenza è notevolmente aumentato sull'emitorace destro.
La percussione non dà a sinistra alcuna modificazione notevole: a destra si mette in evidenza una zona di ottusità assoluta nella fossa sopraspinosa e sullo spazio interscapolo-vertebrale lasciando una piccola zona di suono chiaro in corrispondenza dell'apice. Anche verso la base il suono si rischiara pur restando ridotto, rispetto all'altro lato.
Anteriormente: ottusità di coscia sino al V spazio intercostale ove si ha suono nettamente timpanico.
Ipofonesi vertebrale sulla III, IV, V apofisi dorsale.
All'ascoltazione nulla di notevole sull'emitorace sinistro.
Sulle regioni alte e medie di destra, il respiro è quasi abolito; in basso si ode soffio e rantoli sonori, a medie bolle, ispiratori.
Il fenomeno della broncofonia, evidente posteriormente, manca anteriormente sia sulla zona d'ottusità che su quella di timpanismo.
Apparato circolatorio: Nessun sintomo subbiettivo, salvo l affanno già menzionato.
L'itto della punta è visibile e palpabile al VI spazio all'esterno dell'emiclaveare. Si vede e si palpa una pulsazione epigastrica trasversale.
La punta si localizza dove si vede l'itto; la delimitazione del margine destro è impossibile per la presenza dell'ottusità su accennata. Il margine superiore è alla 11ª costa sull'emiclaveare.
Sul II spazio intercostale sinistro l'ipofonesi giunge a 2 dita dalla marginale.
All'ascoltazione toni debolissimi, ma abbastanza netti, su tutti i focolai.
Non si palpa l'aorta al giugulo, le succlavie non sono innalzate; a destra l'ottusità del fascio sopracardiaco non è delimitabile, a sinistra deborda di oltre un dito dal manubrio dello sterno.
Sono evidenti alcune vene del collo, ma non molto tumide; evidente anche un reticolo venoso toracico bilaterale.
Pressione arteriosa al Riva Rocci: Mx 105, Mn 60, braccio destro; Mx 110, Mn 60, braccio sinistro.
Pressione venosa al Claude: 17 cmc. H_2O braccio destro; 11 cmc. H_2O b. sinistro.
Apparato digerente: addome: di forma e volume normale, trattabile, indolente.
Fegato: in basso si palpa indistintamente all'arcata; il confine superiore dell'ottusità epatica non è delimitabile.
Milza: in basso si palpa a circa un dito dall'arco: l'ottusità splenica giunge in alto all'VIII spazio.
Stomaco: percussoriamente nei limiti.
Non emorroidi.
Apparato urogenitale: non si riesce a palpare i reni per la tensione delle pareti addominali.

Esame delle urine: colore giallo arancione; aspetto leg. torbido; peso spec. 1029; reazione acida; albumina molto abbondante; zucchero assente; indacano assente; urobilina presente; pigmenti biliari assenti. Sedimento: abbondantissimi urati, scarse cellule di sfaldamento, numerosi leucociti.

Genitali esterni: normali.

Apparato delle glandole endocrine: costituzione molto allungata; macroschelia notevole (dita a bacchetta di tamburo); ginecomastia lieve.

Esame del sangue: Hb 50; globuli rossi 3.000.000; globuli bianchi 21.600. Val. globul. 0,80.

Formula: polinucleati neutrofili: 96 %; basofili 0,%; eosinofili 0 %; linfociti 4 %; mononucleati 0 %.

Sistema nervoso: nulla di notevole.

Diario di degenza: La sera stessa del suo arrivo (15-XII-1928) è praticata la toracentesi a livello dell'VIII spazio intercostale sulla linea ascellare posteriore: vengono estratti circa 1500 cmc. di liquido fortemente emorragico, torbido, con i seguenti caratteri:

Peso spec. 1025, reazione di Rivalta + + +, albumina 28 ‰ all'Essbach. L'esame a fresco del sedimento dà numerose emazie e numerosissimi leucociti, in parte polinucleati. L'esame dello striscio fissato e colorato mette in evidenza numerose emazie, numerosi linfociti, e polinucleati. Discreto numero di cellule a nucleo eccentrico, con vacuoli nel protoplasma e nel nucleo; talune hanno un nucleo irregolarmente lobato, altre un nucleo in mitosi. Non si notano cellule unite a striscie o in masse, ma solo cellule isolate.

L'estrazione dell'essudato pleurico non solleva il malato che anzi ha un collasso poco dopo la toracentesi: i dolori all'emitorace non sono neppure modificati; il reperto obbiettivo del torace non presenta anch'esso alcuna modificazione. Persistono la dispnea e la tachicardia: viene praticata un'iniezione di uabaina endovenosa.

Il 16-XII le condizioni sono invariate.

Il 17-XII esse sono ancora molto gravi; la dispnea è intensa (32), il polso è irregolare con una frequenza di 132, sebbene già da due giorni gli vengano somministrati preparati digitalici.

Nella mattinata si pratica una puntura esplorativa sul III spazio intercostale sulla linea emiclaveare, in corrispondenza della zona di maggiore ottusità: l'esito è negativo.

L'esame radioscopico e radiologico mette in evidenza una zona d'opacità che occupa tutto il lobo medio e parte del lobo super. del polmone destro e si estende verso sinistra confondendosi coll'opacità del cuore.

Nella serata l'infermo ha lieve emottisi; lo sputo, nettamente emorragico, continua nella notte e sino al mattino del

18-XII. Il polso è 120, il respiro 36. Sono praticate iniezioni di coaguleno; il paziente è tenuto in perfetto riposo; si prosegue nella cura digitalica, ma la dispnea e la tachicardia si mantengono immutate.

19-XII. L'espettorazione conserva il suo colorito roseo, e per la sua consistenza gelatinosa ricorda la classica gelée o conserva di fragole. Viene ripetuto il suo esame, col seguente risultato: forte quantità di elementi cellulari a protoplasma debolmente basofilo e senza granulazioni, con nucleo unico e irregolarmente lobato, o nuclei multipli. Nel protoplasma e, più, nel nucleo si scorgono netti vacuoli.

Si notano poi numerosissimi leucociti, per la maggior parte polinucleati neutrofili; sono presenti però anche dei linfociti e qualche polinucleato basofilo: esiste infine una grande quantità di diplococchi, riuniti in ammassi.

Nei giorni seguenti (19-23) le condizioni obbiettive e subbiettive si mantengono invariate: il polso oscilla tra 110 e 120, il respiro tra 25 e 30.

Il 24-XII si ripete l'emottisi abbastanza abbondante; l'infermo ha crisi di tosse stizzosa. Le condizioni sono assai gravi: l'emissione di sputi emorragici continua per tutta la giornata. Il polso sale a 130, piccolo, irregolare.

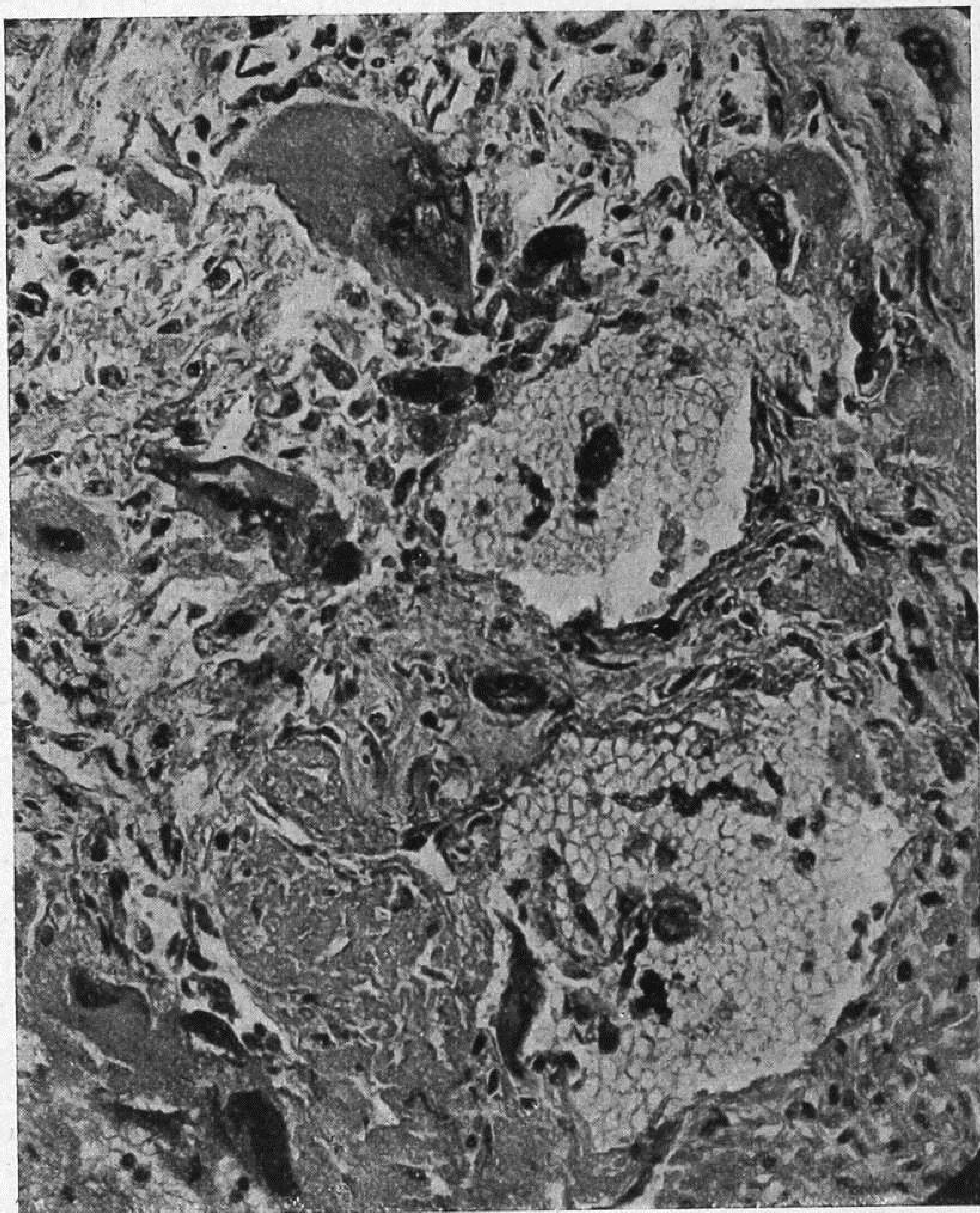
Il 25-XII alle ore 1,30, avviene la morte.

Reperto anatomo-patologico (eviscseratio): cadavere di uomo giovane. Condizioni

generali assai scadute, cute liscia, asciutta; cianosi ungueale; pannicolo adiposo scarso; glandole esterne senza caratteri particolari; masse muscolari ben sviluppate.

All'apertura del torace si notano aderenze estesissime in ambedue le cavità pleuriche, ma sopratutto nella destra. Da questa sgorga abbondantissimo liquido ematico.

Il polmone sinistro è libero nella sua pleura; nello spessore del suo parenchima si palpano dei grossi nodi; il lobo inferiore è atelettasico e presenta piccole emorragie puntiformi. La lingula è aderente alla pleura pericardica ed è occupata da una massa di aspetto neoplastico. Staccato il polmone dalle sue connessioni coll'ilo, nulla d'importante si nota a carico dei grossi bronchi, che appaiono perfettamente indenni, delle arterie e delle vene. Le glandole sono invece molto tumefatte.



Il polmone destro è occupato da una massa che sembra lasciar libero solo il lobo inferiore e una piccola parte del superiore. Portando il taglio sul maggior diametro di questa massa, essa appare costituita da un'ampia cavità anfrattuosa, contenente liquido ematico e la cui parete ha uno spessore medio di 4 cm. Oltre a quest'enorme blocco, molti grossi nodi rotondeggianti e ben delimitati si notano nello spessore del lobo superiore e uno, grosso, nel lobo inferiore.

La trachea, e la sua biforcazione, sono integre: il bronco destro è anch'esso integro.

Cuore: il cuore si libera con difficoltà dalla massa che dal polmone destro invade il mediastino, confondendone i comuni rapporti. All'apertura del cavo pericardico si notano abbondantissimi depositi di masse fibrinose sia sul pericardio viscerale che sul parietale. Assenza di liquido. Il cuore pesa gr. 470. Le valvole sono tutte sufficienti. Il miocardio sia del V. D. che del V. S. si presenta di spessore, aspetto e colore normali. Aorta iniziale, nulla di notevole. Addome: all'apertura del cavo addominale non si nota presenza di liquido libero. L'intestino è in posizione normale. Fegato: deborda di due dita dall'arco sulla mammillare. Esso pesa Kg. 2,150; al taglio si presenta normale. Le vie biliari sono pervie. Milza: deborda di un dito dall'arco; pesa Kg. 0,360; è anch'essa affatto normale. Stomaco e intestino: nulla di notevole.

Reni: peso complessivo Kg. 0,450: si scapsulano facilmente; il colorito è pallido; al taglio, il disegno appare ben conservato, con limite netto tra le due sostanze.

Diagnosi anatomo-patologica: tumore primitivo del polmone destro, con invasione del mediastino, e metastasi nell'altro polmone.

L'esame istologico rivela (v. figura) uno spazio sanguigno ripieno di globuli rossi, con globuli bianchi e un grosso elemento a nucleo polimorfo; la parete presenta solo qualche elemento endoteliale manifesto. Al difuori della parete, grandi cellule giganti con uno o più nuclei, talora gemmanti, ed elementi fusati nella fessura del tessuto. Un po' a destra e in basso altro vaso con endotelio caduto nel lume e connettivo fibroso stromatico.

In questa, come in altre sezioni, appaiono evidenti gl'intimi rapporti che esistono tra i vasi e gli elementi del tumore: questi ultimi appaiono come grossi elementi cellulari, di grandezza varia, rotondeggianti o poligonali, con caratteristiche nucleari degne d'interesse. Alcuni nuclei sono infatti ricchi di cromatina, picnotici: altri invece dimostrano evidente la membrana nucleare, il reticolo e la cromatina sparsa qua e là.

Talora nuclei giganti o parecchi nuclei fusi insieme in grandi masse, ovali o allungate, si trovano nell'interno di cellule giganti; qua e là spazi sanguigni, entro cui si trovano integri numerosi leucociti a nucleo polimorfo, interrompono la continuità di questi elementi.

Tutti questi dati di fatto depongono per una formazione sarcomatosa a grandi cellule.

Il reperto istologico è stato controllato dal prof. Dionisi a cui rivolgo i più vivi ringraziamenti.

La storia del sarcoma primitivo del polmone è estremamente oscura, sia per l'ignoranza in cui si era circa l'esistenza dei tumori polmonari in genere, sia per la difficoltà della diagnosi differenziale col cancro; dell'una e dell'altra ho già parlato.

Seguendo la cronologia completa sull'argomento, raccolta dallo Zagari (1896), vediamo che Heschl nel 1862 e, prima ancora, Lawrence nel 1852 avevano riferito casi di depositi osteoidi (forse osteosarcomi?) nel polmone; ma solo nel 1874 si cominciò a parlare esplicitamente di sarcoma del polmone (Hayem et Graux) e di sarcoma della pleura (Gordon), restando oscura la vera natura di quei tumori scirrosi del polmone e della sierosa pleurica che Cortyl aveva descritto nel 1862, e Merkel nel 1865.

Da allora casi di sarcoma polmonare primitivo apparvero di quando in quando nella letteratura; ma rimasero — come li definiva Hirschfeld nel suo trattato (1886) — un'eccezione rarissima.

Molto rari li ritenevano Fraenkel (1904), Aschoff (1911), Banti (1913), Kauffmann (1922), Foà (1923) nei loro trattati; il Masson, nella sua monografia sulla istologia dei tumori (1923) sorvola sui sarcomi polmonari come su affezione di estrema rarità, mentre si trattiene nella trattazione degli epiteliomi. Il Campatelli in un suo articolo (1926) calcola che i casi descritti non superino le due dozzine; dopo di allora, mentre la casistica del cancro del polmone si va arricchendo ogni anno di molti nuovi casi (quelli di Grage e Stammler, di Kitzmiller, di Mac Crae, di Katz nel 1927, di Schwyter, de Jong e altri nel 1928, di Gardelin nel 1929), non mi risulta che siano stati riferiti altri casi di sarcoma, oltre quelli di carcinosarcoma descritti da Selyi nel 1928, quelli da Alessandri pure nel 1928 e quello da Lublin (1929).

Ciò naturalmente contribuisce a dare un notevole interesse al caso da me riferito; ed è mia intenzione di esaminarlo ora partitamente nel suo andamento e nei suoi sintomi più caratteristici, non allo scopo di tracciare un quadro completo della sintomatologia dei tumori polmonari che è già stata mirabilmente descritta dallo Zagari e da tanti altri dopo di lui, ma per ricordare quale sia stato il contributo portato recentemente a questo argomento dai varii autori che se ne occuparono e per esaminare come e quanto il nostro caso s'inquadri nello schema classico o se ne distacchi.

Età. Primo fatto degno d'interesse è la giovane età del nostro paziente; è vero che Rolleston e Trevor hanno descritto un caso di sarcoma del polmone in un ragazzo di 13 anni, e Alessandri un altro in un ragazzo di 14, ma ad ogni modo un malato di 18 anni può essere classificato tra i più giovani colpiti che si conoscano finora.

Sesso. Il sesso non ci sorprende; malgrado la strana osservazione di Sachs sappiamo oggi che i sarcomi, come tutte le neoplasie del polmone, colpiscono prevalentemente l'uomo; nella statistica di Brandt su 96 uomini erano colpite 12 donne, in quella di Wahl su 84 uomini 17 donne; in quella di Mc Cae la proporzione era di 4 uomini : 1 donna. Tutti gli autori sono del resto d'accordo su questo argomento.

Inizio. Nel nostro caso, non si può stabilire la data esatta dei primi disturbi; dominarono sin dal principio il decadimento delle condizioni generali, l'astenia, il dimagramento; l'infermo aveva anche tosse, ma senza caratteri speciali.

Un simile inizio del male è stato osservato da altri autori; il Cecchini, ad es., descrisse un caso in cui l'inizio lento e subdolo simulava un processo specifico; un altro caso fu riferito dallo Zagari.

Più spesso invece l'inizio è brusco ed il malato è colto da vivo dolore puntorio all'emitorace colpito; si associa febbre, senso di astenia e affanno, onde si pensa per lo più a impegni pleurici o polmonari acuti (Zagari, Micheli): altre volte il sintoma iniziale è rappresentato da crisi di tosse stizzosa, soffocante (Schmoller), altre volte da dispnea intensa e inspiegabile, altre volte infine soltanto dall'espettorato sanguinolento (Fraenkel).

Talora invece il tumore non dà segni diretti di sè, come nel caso di Berthier e Giraud in cui decorse sempre subdolamente, rivelandosi solo per un accentuato e progressivo grado di cachessia, o in quello di Brouardel e Reginaud in cui invece il decorso fu del tutto silenzioso, sinchè non comparvero i sintomi di una sua metastasi nel cervello: giustamente quindi Nussbaum osserva come vaghi e incerti siano spesso i primi sintomi.

Decorso. Nel nostro caso, dopo circa 4 mesi di sintomatologia vaga, durante i quali il neoplasma ebbe un decorso subdolo, solo manifestandosi con l'astenia e la cachessia crescenti, l'infermo fu improvvisamente colto da dolore all'emitorace destro, con febbre elevata, dispnea, tosse stizzosa ed emissione di espettorato intimamente misto a sangue. Questo complesso di sintomi acuti si protrasse per oltre un mese, decorrendo con l'aspetto di un processo acuto di natura tubercolare, quale fu infatti diagnosticato dai sanitari che visitarono per primi il paziente.

Noi sappiamo oggi che tale evenienza è frequente; Frank ha descritto

un caso in cui fu fatta diagnosi certa di tubercolosi polmonare; un caso analogo è riportato da Bonniger; Fraenkel ha riferito di un altro caso che decorse con il quadro della polmonite caseosa; Marfan parla di una forma « galoppante » di tumore polmonare; Craver ricorda che questi tumori possono simulare tutte le malattie acute dell'albero respiratorio; Sachs notò in 4 casi la presenza di emoftoe.

Del resto molti autori, tra cui ricorderò Pallasse, Despigne. Giegler, ritengono che sia possibile la contemporanea presenza di processi tubercolari e neoplastici nel polmone; Giegler ha riferito appunto di un cancro del bronco sinistro insediatosi sulle zone colpite dal processo necrotico: analogamente Craver ha messo in evidenza che intorno al tumore, e per la sua stessa presenza, si possono sviluppare focolai di broncopolmonite comune, sia come processo reattivo, sia come affezione casualmente sopraggiunta, ma che però facilita singolarmente la disseminazione metastatica (Hellendall).

Qualche volta il processo neoplastico simula una tubercolosi miliare, e Blum ne riferisce due casi molto interessanti, in cui si trattava però di metastasi cancerigne generalizzate.

In altri casi il tumore del polmone simula un ascesso del polmone; Sauerbruch in 2 casi e Krampf in 3 hanno messo in evidenza le difficoltà diagnostiche che s'incontrano, allorchè il blocco neoplastico solido va incontro a disfacimento e, messosi a contatto con un bronco, provoca una espettorazione abbondante, talvolta una vomica a bocca piena, di materiale muco-purulento, striato di sangue; non mancano le elevazioni termiche a tipo suppurativo, nè le deformazioni delle dita a bacchetta di tamburo (presenti anche nel nostro caso); talora i raggi, più spesso l'intervento chirurgico dànno la soluzione del problema diagnostico.

In altri casi si sospetta una cisti del polmone: Cellini in un suo malato trovò la reazione di Weinberg nettamente positiva; Campatelli in un suo recente lavoro analizza gli elementi della diagnosi tra cisti e sarcoma, riconoscendone tutta la fragilità; persino l'eosinofilia si può trovare nel sarcoma! Schelling la riscontrò nel 25 % dei casi: anche in due casi di Alessandri era stata fatta diagnosi di cisti. Altre volte il decorso simula un empiema interlobare, un versamento pleurico, una lues, una tubercolosi della pleura; o dominano i fatti di retrazione ed allora è facile la confusione con processi cronici, di sclerosi (Claus).

Infine talora, come nei casi già citati di Cecchini e di Brouardel e Renaud, il decorso può essere del tutto silenzioso; ma anche in questi non manca quello che è il sintoma costante del processo neoplastico in sè: la cachessia; è però bene ricordare che essa non è mai così rapida e intensa come nei tumori dello stomaco (Herrmann).

Per quanto riguarda la durata del processo, possiamo calcolare che nel nostro paziente essa sia stata di 6 mesi all'incirca; è noto che essa non supera mai 1 anno e mezzo o 2 anni; ma Hedinger riferisce un caso che decorse in 4 settimane, e uno che decorse in 3.

Sintomi. Non è mia intenzione soffermarmi ora sul reperto obbiettivo che il paziente presentava al suo ingresso in clinica ma ricorderò solo al-

cuni sintomi di qualche importanza: lo stato di estrema cachessia, il pallore grigiastro della cute e delle mucose, la presenza di una modica poliadenopatia senza caratteri speciali, la disuguaglianza delle pupille, la disparità marcata della pressione venosa e quella più lieve della pressione arteriosa tra i due lati, la dispnea intensa, la tachicardia, l'espettorato emorragico, la presenza di un reticolo venoso sottocutaneo abbastanza evidente.

Alcuni di questi sintomi (la dispnea, la disuguaglianza delle pupille (Zeri), della pressione arteriosa e venosa bilaterale, l'evidenza delle vene sottocutanee) concordavano nel far sospettare la presenza di una compressione a carico del mediastino.

La disuguaglianza della pressione arteriosa è stata più volte osservata (Micheli e altri), lo sviluppo di reti venose collaterali è fenomeno anch'esso relativamente frequente; sono stati descritti anche edemi localizzati; è stata descritta la cianosi, e il Brandt ritrovò cianosi ed edemi nel 25 % dei casi di tumore polmonare: Klemperer ha riferito un caso in cui la cute al disopra delle zone compresse presentava un colorito bluastro uniforme che si smagliava alla periferia in un reticolo di capillari e di vene ricolme di sangue; questa colorazione così notevole si sbiadì un poco dopo la toracentesi, ma restò sempre assai evidente, quale nè i versamenti pleurici anche abbondanti nè gli empiemi sono usi a dare. Causside e Surmont descrissero in un altro caso, un intenso circolo collaterale ed un edema roseo degli arti superiori, sopratutto del destro; si trattava di un tumore del polmone destro che comprimeva la vena azygos. Infine Fraenkel ha richiamato l'attenzione sulla evidenza, non costante, della vena epigastrica superficiale, ove la corrente si dirige dall'alto in basso.

Alla cachessia ho già accennato. Per quanto riguarda lo stato dell'apparato linfoglandolare, ricordo che nella maggior parte dei casi descritti la presenza di tumefazioni sospette all'ascella o nella regione sopraclavicolare misero in avviso l'osservatore sulla probabile natura del processo polmonare (Micheli, Zagari e altri); nel nostro caso invece non ci fu traccia di metastasi glandolari, il che si verifica di frequente nei sarcomi.

Mancava anche lo stridor laringeo — indice di compressione delle alte vie respiratorie — che è frequente nei tumori polmonari e sarebbe anzi costante e caratteristico nei sarcomi secondo Schwalbe; mancava la voce rauca e la paralisi del laringeo che Micheli descrisse nel suo malato, e Brandt riscontrò nel 6 % dei casi.

Era invece molto evidente la dispnea, questo sintoma che spesso è il primo a comparire e che domina sempre il complesso sintomatologico; che non manca quasi mai e di cui sono state date varie interpretazioni: compressione delle vie aeree, invasione del mediastino, versamento nelle cavità pleuriche, linfangite neoplastica peribronchiale.

La tachicardia — altro fenomeno tipico — era anch'essa presentata dal malato; e non si riuscì a mitigarla con l'uso della digitale; nota sin da molto tempo (Burrows 1884) essa è stata attribuita ora alla febbre, ora allo stato di debolezza generale, ora a compressione del vago (Widal, Peter).

La febbre stessa, che nel nostro caso assunse durante il periodo della degenza un andamento assai mite, limitandosi a lievi elevazioni serali, ma

che era stata assai alta e violenta nei giorni precedenti, è stata spiegata con l'insorgenza di processi acuti a carico del polmone (Woillez) e con il riassorbimento di elementi ulcerati del tumore (Fraenkel).

La reazione pleurica. Al nostro infermo — come ho già detto — il giorno stesso del suo ingresso nell'Istituto, fu praticata la toracentesi, con estrazione di oltre un litro di liquido intensamente emorragico; durante la puntura si notò che lo spessore della parete era notevole e presentava una grande resistenza al passaggio del trequarti; il malato sopportò male l'intervento ed ebbe subito dopo una crisi di collasso. La dispnea, lo stato generale, la tachicardia non risentirono alcun beneficio dall'estrazione del liquido; anche il reperto obbiettivo percussorio e ascoltatorio non presentò modificazioni degne di nota; il liquido stesso — come si è detto — si mostrò ricco nel sedimento di grossi elementi endoteliali degenerati.

La pleurite emorragica complica con grande frequenza i tumori del polmone; ma non è costante (Sachs la trovò solo in 1/3 dei casi) e non è neppure il solo aspetto sotto cui si manifesta la partecipazione della sierosa al processo neoplastico polmonare. Recentemente Arnstein e Hupper hanno, nel loro studio sui versamenti pleurici, affermato che l'essudato pleurico emorragico può essere tubercolare o neoplastico, e che il primo si distingue per la sua ricchezza di linfociti dal secondo, in cui invece abbondano gli elementi epiteliali; a volte il liquido può assumere l'aspetto di sangue venoso; ma sono ricordati anche essudati sierofibrinosi (Micheli), purulenti Teixeira de Mactos), chilosi (Fraenkel) e lattei, assai rari (Quincke); a volte il loro sviluppo è rapido e precoce (Dieulafoy), a volte tardivo; possono essere scarsi (Micheli), ma per lo più sono abbondanti ed hanno la proprietà di riformarsi rapidamente dopo l'estrazione; degno di nota il fatto che la loro sottrazione non solleva il malato e non modifica le zone di ottusità, facendo così nascere il sospetto che il processo fondamentale sia sottopleurico, polmonare.

Ma quello che ha una importanza decisiva per la diagnosi di natura del processo è la comparsa di elementi neoplastici nel liquido pleurico, indicanti che il tumore ha invaso la sierosa, determinandovi un processo di carcinomatosi.

Talora già ad occhio nudo si possono osservare nel liquido dei frustoli di tessuto che, all'esame microscopico, si riconosce per neoplastico; in un caso riferito da De Renzibus e Gurgo essi formavano un vero sedimento nel liquido; in un altro — citato da Fraenkel — nell'essudato apparivano sospese particelle finissime che si rivelarono costituite da ammassi di cellule cancerigne vacuolizzate.

Si tratta in genere di elementi cellulari con speciali caratteristiche nucleari e protoplasmatiche; le più tipiche sono certamente le « cellule a sigillo », grandi, idropiche, fornite di larghi vacuoli, in cui Pick dimostrò, con le prove della Tionina e della Mucicarmina la presenza di muco o di sostanza colloide e che spingono il nucleo alla periferia, onde il loro nome; tuttavia questi elementi hanno un significato chiaro e certo solo quando sono riuniti a strati o in ammassi, giacchè in piccolo numero si possono trovare anche nei versamenti delle pleuriti banali, come dimostrò per il

primo Bizzozero; ricordiamo infine che, per Stadelmann, esse sarebbero indice esclusivamente dei tumori colloidi.

Esistono però altre caratteristiche morfologiche; i nuclei possono presentare fenomeni di cariocinesi atipica, di cariolisi, d'ipercromatosi (metamorfosi regressiva?); nel protoplasma si può riscontrare l'esistenza di una degenerazione granulare o grassa, la presenza di vacuoli o di globi ialini (Barbacci).

Questi elementi possono però anche mancare del tutto; in un caso di Benda furono praticate venti punture esplorative senza porre in evidenza alcun elemento sospetto; così in un caso di Davidsohn e in un altro di Bleichröder l'essudato fu sempre completamente libero. Malgrado questa rara eventualità, il reperto delle cellule neoplastiche va sempre ricercato con cura perchè permette — da solo — la diagnosi di certezza.

L'espettorato. Esso rappresenta un altro elemento diagnostico di grande valore; nel nostro infermo era mucopurulento, intimamente misto a sangue; l'ultimo giorno si ebbe vera emottisi, abbondante e ripetuta.

Questa evenienza non è rara; il Sachs la riscontrò nel 4 % dei casi, il Brandt invece nel 50 %; ma spesso l'espettorato è soltanto mucoso, altre volte mucopurulento, altre volte olivastro, verdognolo (Janssen) o gelatinoso; il classico sputo a gelée di lamponi manca sovente e non può quindi considerarsi come un sintoma costante e patognomonico.

Nussbaum esalta l'importanza delle ricerche citologiche nell'espettorato e consiglia di provocarlo, quando sia scarso: egli cita un caso in cui il malato emetteva, con un abbondante espettorato schiumoso sanguinolento, dei veri frammenti solidi: fu facile allestire con questi dei preparati istologici che rivelarono la presenza di cellule neoplastiche. Simili casi furono riferiti da Hampeln e da Japha; Betschart ritiene che l'esame dell'espettorato abbia grande importanza, specialmente per una diagnosi precoce; di questo parere è anche Feldt.

Le cellule del tumore si presentano come elementi di vario volume, ma in genere piuttosto grandi, con nuclei rigonfi centrali o periferici, e vacuoli nel protoplasma; spesso sono uniti a bande (von Schrötter); si possono sorprendere forme di divisione nucleare in monastro e diastro, cariocinesi atipiche; la forma è più spesso rotondeggiante. Inoltre nell'espettorato si possono trovare globuli rossi, fibrina, gocciole di grasso e brandelli di tessuto alveolare.

Nel nostro caso l'esame ripetuto dell'espettorato rivelò la presenza di elementi molto sospetti, i cui caratteri sono già stati descritti nel diario di degenza e che, sebbene non tipici, contribuirono con quelli ritrovati nell'essudato pleurico ad orientarci verso una diagnosi di tumore.

Esame radiologico. A confermare i nostri sospetti venne — come si è detto — la radioscopia del torace rivelante una massa opaca che occupava il lobo medio e parte del superiore del polmone destro e si estendeva verso il sinistro, confondendosi con l'opacità del cuore.

Quale aiuto dà generalmente l'esame dei raggi? Scorrendo la letteratura più recente si vede che le opinioni non sono unanimi su questo argomento; Sachs riferisce che su 25 casi solo in 10 ebbe risposte sicure, Buch-

holz elogia il valore diagnostico della radiografia a proposito di un tumore del polmone, ed Aufrecht le dà grande importanza; secondo Schmoller invece, nel periodo iniziale i raggi non sanno dirci nulla, ed anche in uno stadio più avanzato la diagnosi differenziale tra tumore, ascesso o cancrena polmonare può riuscire impossibile allo schermo; anche Sauerbruch ritiene che i raggi non permettano di distinguere nettamente un ascesso da un tumore; Fraenkel dava poco valore a questa ricerca e così pure il Zagari. Otten ha portato il contributo di una vasta statistica (76 casi) di esami radiologici di tumori del polmone; si nota in essa che la diagnosi differenziale con tumori del mediastino, aneurismi dell'aorta, cisti e ascessi del polmone può essere — in singoli casi — molto difficile.

Tuttavia, in complesso, lo schermo fluorescente resta l'aiuto più prezioso del clinico che vi deve ricorrere precocemente; l'esperienza infatti ha dimostrato che le manifestazioni radiologiche dei tumori del polmone appaiono già, quando ancora l'esame clinico è completamente muto.

Frank nel 1911 descrisse come tipica una radioscopia in cui si scorgeva un'ombra circolare, della grandezza di una mano di bambino; un fascio erto come un dito si dirigeva dalle glandole bronchiali verso questa ombra.

Schmoller nel 1924 affermava esser caratteristica la diffusione dall'ilo di un'ombra più o meno omogenea, che spicca col suo contorno alveolare sulla trama chiara del polmone intatto.

Oggi noi sappiamo che è così definito radiologicamente il quadro del sarcoma a inizio ilare, in cui l'ombra a sede ilare si protende verso il campo polmonare; l'opacità è intensa e i margini sono o degradanti lentamente sino a risolversi in ramificazioni dendritiche (Assmann) o netti e contrastanti col parenchima intatto (Krause, Otten) tanto da ricordare l'aspetto di una cisti.

Quando l'ombra è grande e a margini netti, può essere difficile la diagnosi differenziale con adenopatie ilari, aneurismi dell'aorta e tumori mediastinici veri e proprî (Mc Mahon-Carman).

Talvolta l'infiltrazione neoplastica della pleura simula allo schermo la presenza di un essudato pleurico a carattere prevalentemente plastico e con scarsa evidenza di parte liquida (Cumbo). Sono questi i casi in cui è maggiore il contrasto tra i dati semeiotici e il risultato della toracentesi che dà esito a scarso liquido.

Allo scopo di facilitare l'indagine radiologica ricorderò che Eisler e Brauer hanno sostenuto entrambi l'utilità del pneumotorace diagnostico e consigliano d'insufflare l'azoto subito dopo la puntura esplorativa: tale procedimento è però accolto con riserva da molti autori.

La diagnosi differenziale tra sarcoma e carcinoma, quando questo occupa larga parte del polmone e presenta un'ombra a margini netti, può essere molto difficile.

Terapia. — I raggi Röntgen ci servono oggi anche a curare i neoplasmi, come è noto; nel caso speciale dei sarcomi del polmone, sono essi utilizzabili? Noi sappiamo che i sarcomi in genere sono più sensibili all'azione dei raggi, dei carcinomi; sappiamo anche che le più sensibili sono

le forme pure e che, tra queste, la fusocellulare è la più resistente. Nei sarcomi — sotto l'azione dei raggi — avvengono modificazioni istologiche di notevole interesse; Martini trovò un sarcoma, precedentemente irradiato, ridotto a solo tessuto cicatriziale; identico reperto riscontrarono Eischler ed Engel in un altro caso che era stato trattato due anni prima. Clunet osservò la scomparsa di ogni manifestazione di mitosi nelle cellule di un sarcoma irradiato tre giorni prima; Prym trovò che le cellule del tumore erano ridotte a ombre nucleari con resti di cromatina e frammenti di protoplasma; tutt'intorno si affollavano fagociti e globuli rossi. In un caso di sarcoma a cellule fusate, Clunet notò in seguito all'azione dei raggi una tendenza del tumore a diminuire la sua malignità, una formazione di fasci di fibre, una evoluzione verso il fibrosarcoma.

Sono state anche osservate altre alterazioni cellulari a carattere regressivo, quale l'incapacità di assumere i colori, distruzioni nucleari, mitosi atipiche. Sembra infine che i raggi esercitino un'azione indiretta, in quanto provocano la linfocitosi ed eccitano le resistenze dell'organismo.

La casistica del trattamento radiologico dei sarcomi è oggi abbondante: sono stati irradiati sarcomi delle tonsille (Berven, Chilaiditi), dell'ovaio (Chrysospasten), del femore (Krogius), del naso (Kienböck, Grossmann e Sjögrens), del mediastino (Elischer, Engel, Bardachzi): disgraziatamente, anche nelle statistiche più recenti (Wetterer 1928) non si trovano riferiti casi di sarcomi primitivi del polmone.

Esaminiamo rapidamente gli effetti terapeutici ottenuti con la irradiazione dei sarcomi, in base ai dati più recenti.

Werner e Caans, su 50 casi di sarcomi inoperabili ebbero in molti una remissione dei sintomi, in nessuno la guarigione. Secondo Jünghing, la radioterapia dà in complesso risultati sfavorevoli, la vera guarigione è una rarità: è vero che gli effetti immediati sono soddisfacenti, ma si tratta di miglioramenti temporanei: solo 1/3 dei malati da lui così trattati viveva ancora dopo 3 anni. Kienböck ritiene anzi che i sarcomi irradiati acquistino una particolare tendenza a metastatizzare. Wetterer infine riconosce alla radioterapia dei risultati immediati assai buoni: impiccolimento del tumore, diminuzione di tutti i fenomeni di compressione esercitati dalla massa neoplastica, riassorbimento degli essudati sierosi ecc., ed ammette che, in complesso, essa vale a diminuire i dolori e render più tollerabile la vita del paziente; ma la guarigione duratura è rara. Claus e Rolland hanno riferito casi di esito rapidamente letale del trattamento radioterapico in cui il sarcoma — come talora accade — « fuse come neve al sole »; alla rapida distruzione del tumore sogliono infatti seguire fenomeni di intossicazione generale che conducono a morte. Concludendo, si ammette oggi che solo i sarcomi del tutto inoperabili, debbano essere irradiati; tutte le volte che può, il radiologo cede volentieri il posto al chirurgo, contentandosi di utilizzare la radioterapia come aiuto e complemento terapeutico, prima e dopo l'atto operatorio; le irradiazioni sono quindi ristrettamente riservate — per consenso unanime — a quei casi che non si possono sottoporre all'intervento radicale (Jüngling, Wetterer e altri).

La chirurgia del polmone ha compiuto in questi ultimi anni dei no-

tevoli progresso, sopratutto per merito di Sauerbruch e di Brauer; oggi si asportano con successo larghi tratti e interi lobi dei polmoni ed anzi l'intervento chirurgico è divenuto la regola in alcune affezioni (bronchiettasie). Tuttavia l'asportazione dei tumori polmonari è relativamente poco praticata, perchè si urta in mille difficoltà e va incontro a grandi pericoli: il connettivo cicatriziale si forma a stento, i punti non reggono, insorge facilmente un pneumotorace secondario o una pleurite purulenta; ma l'ostacolo principale è rappresentato dalla difficoltà della diagnosi clinica, e anche della radiologica, per cui spesso i malati vengono al chirurgo quando il tumore non è più operabile. I primi casi riferiti (Heidenhain, Lenhartz, Küttner, Rotter) ebbero tutti esito immediatamente infausto; un paziente di Payr sopravvisse 5 mesi all'intervento; la letteratura recente ci porta invece singoli casi (Machel, Seiichiro, Rossi e Vigevani, Alessandri) in cui si ottenne guarigione duratura; nella statistica di Küttner si trovano pazienti che hanno sopravvissuto oltre cinque anni all'atto operatorio.

Recentemente il direttore della Clin. Chirurgica, prof. Alessandri ha riferito al Congresso di Chirurgia del 1928 due casi di sarcoma polmonare da lui operati, uno con esito infausto, l'altro felicemente; anch'egli, come Sauerbruch, attribuisce grande importanza alla precocità della diagnosi, così difficile ad ottenersi: nei suoi due pazienti era stata diagnosticata, infatti, una cisti d'echinococco del polmone.

Come si vede, la chirurgia polmonare ha progredito molto ma incontra nel campo dei tumori numerosi insuccessi: non c'è dubbio però che essa riuscirà sempre più efficace quanto più precoce sarà la diagnosi.

Ricorderò infine che l'uso degli aghi emporte-pièces a scopo diagnostico è stato oggi completamente abbandonato dopo aver goduto grande favore (Zagari, Krönig, Hellendall); esso infatti espone i malati a gravissimi pericoli, come le emorragie irrefrenabili, le esacerbazioni dei dolori, il collasso, la disseminazione di metastasi lungo il tragitto percorso dall'ago (Cardarelli).

Possiamo dunque dire — in conclusione — che non si può parlare di una terapia sicura dei sarcomi primitivi del polmone; nè il radiologo nè il chirurgo sono in grado — oggi — di giovare con certezza a questi malati: pure qualche cosa si è già fatta e — senza dubbio — molto di più si farà in avvenire.

CONCLUSIONI.

1. I tumori maligni primitivi del polmone sono da qualche anno in qua in via di aumento.

2. I carcinomi sono molto più frequenti, i sarcomi molto più rari; e tra i sarcomi quelli a cellule fusate sono i più frequenti.

3. Il sesso maschile è colpito più del femminile; tutte le età possono essere colpite.

4. Non esistono segni clinici patognomonici per la diagnosi di tumore del polmone.

5. Non esistono segni clinici per la diagnosi della natura sarcomatosa o carcinomatosa del processo neoplastico.

6. L'esame obbiettivo va corredato di ricerche citologiche, radiologiche e, potendo, broncoscopiche.

7. La presenza di un essudato pleurico emorragico è fenomeno frequente, ma non costante.

8. La presenza nell'essudato pleurico o nell'espettorato di elementi del tumore ha un valore di certezza diagnostica; ma essi possono mancare.

9. Una volta accertata la diagnosi, è dovere del medico affidare il paziente al chirurgo; se il tumore è inoperabile, si tenti la radioterapia, praticandola con grande cautela e senza troppe speranze.

Roma, marzo 1928.

BIBLIOGRAFIA.

1. Adler. *Primary malignant growths of the lungs and bronchi.* A patological and clinical study. Green e Co., London, 1925.
2. Alessandri. *Sui tumori endotoracici e del polmone.* Bollet. e Atti della R. Accad. Medica di Roma, 30 dic. 1927.
3. Ameuille. *Cancer pulmonaire à forme d'abcès.* Bull. et mém. de la Soc. médicale des hôpitaux, 1923.
4. Ameuille et Bordet. *Les tumeurs du poumon.* Traité de Pathol. Médicale et Ther. appl. par Sergent, tome III, Paris, 1922.
5. Arnstein und Hupper. *Ueber pleurale Ergüsse.* Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, 1928, B. 70, H. 6.
6. Aschoff. *Trattato di Anatomia patologica.* Unione Tip.-Ed. Torinese, 1914.
7. Assmann. *Die Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen.* Leipzig, 1921.
8. Aufrecht. *Ein traumatisches Lungenkarginom von 5 jähriger Dauer.* Deut. Arch. für Klin. Med., Band 144, H. 6.
9. Banti. *Trattato d'Anatomia patologica,* vol. II. Milano, 1915.
10. Bartoszeck. *Der experimentelle Teerkrebs weisser Mäuse.* Prace Zakladów anatomij patologicznei universytetów polskich, 1, 1925.
11. Berblinger. *Ueber die Häufigkeitszunahme des Lungenkrebses.* Münchn. Mediz. Wochenschrift, n. 8, 1925.
12. Berthier et Giraud. *Cancer primitif du poumon.* La Presse médicale, p. 1080, 1924.
13. Betschrat. *Ueber die Diagnostik der malignen Lungentumoren aus dem Sputum.* Virch. Archiv, B. 142, 1895.
14. Biberfeld. *Zur Statistik und Klinik der Lungengeschwülste.* Mediz. Klinik, H. 36, 1926.
15. Blum. *Zur Differentialdiagnose miliarer Lungenprozesse und sekundärer Lungentumoren.* Münchn. Medizin. Wochensch., n. 17, 1924.
16. Blumenau. *Primäres Sarcom der Pleura.* Deut. Mediz. Wochensch., 1896.
17. Boschkowsky. *Primäres Lungensarcom.* Frankf. Zeit. für Pathologie, n. 12, 1912.
18. Brandt. *Ueber Regenerationserscheinungen in der Lunge und ihre Beziehungen zum primären Lungenkrebs.* Vrich. Archiv, Band 262, 1926.
19. Id. *Ueber primäre Lungentumoren in Riga.* Mitteil. aus den Grenzgeb. der Mediz. und Chir., Band XXXIX, Heft 1.
20. Id. *Zur Pathogenese des primären Lungenkrebses.* Deut. Med Wochenschr., n. 43, 1927.
21. Brauer. *Diagnose der Lungen und Pleuratumoren.* Aerztlich Verein in Hamburg, mai 1912.
22. Breckwoldt. *Zur Frage der Zunahme der Lungenkrebse.* Ztschr. für Krebsforschung, B. 23, 1926.

23. BROUARDEL, RENARD, LOTTE. *Tumeur cérébrale métatastique à un cancer primitif du poumon.* Bullett. et mémoires d. l. Soc. des hôpitaux, 1926.
24. BUCHHOLZ. *Demonstration der Röntgenbilder eines Lungentumors, der zu einer ausserordentlich starken Verdrängung der Luftröhre, Speiseröhre und des Herzens nach rechts geführt hat.* Medizinische Gesellschaft Magdeburg, 1925.
25. CAFFARATTI. *Statistica dei casi di tumore maligno ricoverati nell'ospedale di S. Giovanni negli anni 1911-21, con speciale riguardo al cancro.* Minerva Medica, 1923.
26. CAMPATELLI. *Contributo alio studio dei sarcomi primitivi del polmone e loro trattamento.* Tumori, vol. XII, fasc. II.
27. CAUSSIDE, SURMONT, LACAPÈRE. *Sur un cas de cancer pulmonaire.* La Presse Médicale, pag. 894, 1925.
28. CECCHINI. *Considerazioni cliniche sopra un caso di tumore (sarcoma) polmonare.* Folia Medica, 1924.
29. CHAJUTIN. *Zur Kenntniss der primären multiplen bösartigen Geschwülsten.* Virch. Archiv, B. 261, 1926.
30. CIECANOWSKY, MOROZOWSKA. *Zur Frage der Tecrneubildungen beim Kaninchen.* Prace Zakladów anatomij patologicznei universytetów polkisch, 1, 1925.
31. CLAUS. *Ueber primäre Lungenkarzinom unter besonderer Berücksichtigung schrumpfender Prozesse.* Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, B. 50, 1923.
32. COLOMIATI. *Mixosarcoma primitivo del pulmone dritto con cellule a nuclei giganti.* Riv. Clinica di Bologna, 1879.
33. CRAMER. *Cancer primitif du poumon et pneumokoniose localisée à un sommet.* Bull. et mémoir d. l. Société des hôpit., 1922.
34. CRAVER. *Tumori del polmone simulatori di affezioni acute dell'albero respiratorio.* The Amer. Journal of the medic. Sciences, n. 6, vol. CLXIX.
35. CRESCENZI. *Sopra un caso di osteosarcoma primitivo del polmone.* Clinica Moderna, 1907.
36. CUMBO. *Quadro radiologico dei tumori e dei neopl. del polmone e del med.* Firenze, 1923.
37. DE JONG-MEYER-MALTUREAU. *I tumori da catrame nell'uomo.* Assoc. Franç. des études sur le cancer, 1927.
38. DELLA PALMA. *Sul cancro primitivo del polmone.* Pathologica, n. 417, 1926.
39. DEL PRATO. *Considerazioni statistiche intorno a 300 casi di cancro.* Minerva Medica, 1925.
40. DE RENZI. *Sarcoma primitivo del polmone.* Riv. clin. e terap., 1885.
41. DUCKWORTH. *Case of sarcoma of the lung with secundary deposits in the brain ecc.* Tr. Path. Soc., London, 1884-85.
42. DUGLAS POWELL. *Sarcoma del polmone con obliterazione dei bronchi.* Path. Soc. med. Times and Gaz., 1879.
43. DURAN. *Du sarcome primitif du poumon.* Thèse de Paris, 1893.
44. DYAS. *Chronic irritation as a cause of cancer.* The Journ. of the amer. med. asso., vol. 90, 1928.
45. EFRAIM. *Demonstration von Radiogramme und Preparäte zur bronchoskopischen Diagnose von primären Lungentumoren.* XIXte Tagung d. Ver. Deut. Leryngol., mai 1912, Hannover.
46. ID. *Zur Diagnostik der primären Lungengeschwülsten.* XXII Deut. Kongr. f. inn. Mediz.
47. ID. *Zur Frühdiagnose der primären Lungentumoren.* Berlin. Klin. Wochenschr., n. 25, 1912.
48. EISLER. *Zur Röntgendiagnose der Lungentumoren.* Wiener Archiv für innere Medizin, Band XI, Heft 2.
49. EISMAYER. *Ueber ein primäres Gallertkarzinom der Lunge.* Zeitschr. f. Krebsforschung, B. 21, 1924.
50. ELLIOT. *Primary cancer of the lung.* British Medic. Journal, 1892.
51. FELDT. *Zur Diagnose d. malign. Brusthölengeschwülsten intra vitam.* Deut. Med. Woch., 1903.
52. FERENCKZY-MATOLCZY. *Primäres Lungenkarzinom.* Wien. Klin. Woch., n. 19, 1927.
53. FERRAND. *Sarcome primitif du poumon gauche.* Soc. médic. des hôpitaux, 1893.

54. Ferrio. *La diagnosi precoce del cancro del polmone e della pleura.* Minerva Medica, 1925.
55. Foà. *Trattato di Anatomia patologica.* Torino, 1922.
56. Fraenkel. *Die Lungenkrankheiten.* Urban & Schwartzenberg, Berlin, 1904.
57. Id. *Zur Klinik der Lungen- und Pleurageschwülste.* Deut. Mediz. Woch., 1911.
58. Fraser. *A case of malignant disease (sarcoma) of the lung.* Edinb. Med. Journ., 1881.
59. Gardelin. *Un caso di « neoplasma primitivo del polmone ».* Il Policlinico, Sez. prat., n. 8, 1929.
60. Giegler. *Ein Beitrag zu dem gleichzeitigen Vorkommen von Karzinom und progredienter Phtise der Lunge.* Deut. Arch. für Klin. Medizin, B. 144, 1924.
61. Grage und Stammler. *Diffuse Meningitis carcinomatosa bei Karzinom des Lunges.* Med. Welt., n. 41, 1927.
62. Gruber. *Ueber die Krebshäufigkeit in Tirol.* D. Med. Woch., n. 50, 1928.
63. Grueter. *Das Lungenkarzinom mit besonderer Berücksichtigung des chirurgischen Standpunktes.* Deut. Mediz. Wochen., n. 22, 1925.
64. Gryzewitsch und Kritsch. *Ein Fall von primärem Lungensarkom, begleitet von multiplen Blutungen.* Ergebnisse der Allg. Pathol., 1926, II abteil.
65. Günther. *Demonstration eines autoptisch bestätigten Falles von Lungenkarzinom.* Münchn. Mediz. Woch., n. 7, 1925.
66. Hampeln. *Häufigkeit und Ursache des primären Lungenkrebses.* Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Medizin und Chirurgie, B. 36, H. 1, 1923.
67. Id. *Sarcom der Lunge.* St. Petersb. med. Woch., 1876.
68. Id. *Zur Symptomatologie und Diagnose der primären malignen Lungentumoren.* Mitteil aus den Grenzgeb. der Medizin und Chirurgie, B. 31, 1919.
69. Hanf. *Zur Frage der Zunahme der Lungenkrebse in den letzten Iahren.* Virch. Archiv, B. 264, 1927.
70. Harting und Hesse. *Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneebergern Gruben.* Vierteljahrsschr. f. gericht. Mediz., B. XXX-XXXI.
71. Hayem et Graux. *Sarcome embryonnaire du poumon droit etc.* Gaz. médic. de Paris, 1874.
72. Hedinger. *Ueber ungewöhnlich verlaufende primäre Lungenkarzinome.* Schweiz. Mediz. Wochenschr., n. 78, 1923.
73. Heilmann. *Ueber die Zunahme des primären Lungenkrebses vom Standpunkte der Hygiene aus betrachtet.* Virchov. Acrhiv., B. 255.
74. Hellendall. *Ein Beitrag zur Diagnose der Lungengeschwülste.* Zeitsch. für Klin. Medizin, 1899.
75. Herrmann. *Zur Symptom. und Klinischen Diagnostik des primären Lungenkrebses.* Deut. Arch. f. Klin. Mediz., B. XVI.
76. Heschl. *Osteoide in der Lunge.* Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilk., 1862.
77. Heuer. *Further experiences with intrathoracic tumors.* Ann. of Surgery, 1927.
78. Huber. *Ueber das Lungen Sarcom.* Zeitschr. f. Klin. Medizin, B. XVII, 1890.
79. Huber und Krebs. *Ueber Lungen-Sarcom.* Corrisp. blatt f. Schw. Aerzte, 1889.
80. Iscovesco. *Sarcome pulmonaire simulant la phtisie.* Bull. Soc. anatom., 1888.
81. Iüngling. *Röntgentherapie.* Leipzig, 1924.
82. Jamagiwa e Murayama. *Adenocancroidi da catrame nella mammella.* Journ. of Cancer Research, 1924
83. Janeway. *Primary Sarcoma of the lung.* Med. Rec. New York, 1883.
84. Jannssen. *Ein Fall von Lungensarkom mit grasgrünen Auswurf.* Inaug. Dissertation, Berlin, 1897.
85. Japha. *Ueber primäre Lungenkrebs.* Inaug. Dissertation, Berlin, 1892.
86. Katp. *Statistischer Beitrag zur Kenntniss des Lungenkarzinoms u. s. w.* Zeitschrift f. Krebsfor., B. 25, 1927.
87. Kauffmann. *Trattato di Anatomia patologica,* 1925.
88. Kichij Nakasone. *Zur Lehre der Kombination primären Lungentumoren mit foetaler Atelektasie.* Frankf. Zeitschr. für Path., B. 29, H. 3.
89. Kikuth. *Ueber Lungenkarzinom.* Virchow's Archiv, Band 225.

90. Killian. *Zur diagnostischen Verwertung der oberen Bronchoskopie bei Lungenkarzinom.* Berlin. Klin. Wochenschr., 1900.
91. Kitzmiller. *Primary carcinoma of the lungs.* Arch. of path. labor. medic., vol. 4, 1927.
92. Kogan. *Primärer Lungenkrebs.* Moskau, 1925.
93. Kotzareff et De Morsier. *Cancer du goudron par goudron électrolysé.* La Presse médic., 1925.
94. Kozlowski. *Ostéosarcome des poumons.* Progrès médical, 1890.
95. Krampf. *Ueber Lungenkrebs unter dem Bilde von Lungenabszessen.* Zeitschr. für Chirurgie, B. 194, Heft 1-2.
96. Kritsch. *Ein Fall von primärem Lungensarkom mit haemorragischen Diathese.* Centralblatt f. allg. Pathol. und patholog. Anatomie, Band 33.
97. Kröning. *Fall von primären Sarcom der rechten Lunge.* Berlin. Klin. Woch., 1887.
98. Lambrecht. *Beitrag zur Kenntniss des primären Pleurakrebses.* Greifswald, 1903.
99. Lawrence. *Osteoid deposits in the lung.* Assoc. Med. J. London, 1856.
100. Legal. *Primärer Lungenkrebs.* Moskow med. Journ., 1921.
101. Loeper et Garcin. *Un cas de cancer primitif du poumon à forme anatomique pseudo-tuberculeuse.* La Presse Médic., 1926.
102. Lubin. *Les sarcomes primaires du poumon.* Thèse de Paris, 1909.
103. Machel. *Beitrag zur operativen Behandlung von Lungengeschwülste.* Centralblatt f. Chirurgie, n. 50, 1927.
104. Mac Mahon and Carman *The röntgenologic diagnosis of the primary cancer of the lung.* Americ. Journ. of Med. Sciences, 3918, p. 37.
105. Mallory and Stewart. *Tumor and foreign body giant cells in a fibrosarcoma of the uterus.* The Amer. Journ. of Pathol., vol. 3, 1927.
106. Marini. *Sarcoma primitivo del polmone.* Giorn. Int. delle Sc. Mediche, XII, 1890.
107. Marsmann. *Primäre Lungengeschwülst.* Nederlandsche Tjidschrift voor Geneeskunde, n. 37, 1928.
108. Masson. *Les Tumeurs.* Traité de Path. médic. par Sergent, vol. XXVII.
109. Materna. *Zur Klinik und Pathologie des primären Lungenkrebses.* Brun's Beiträge zur Klinischen Chirurgie, Band 123, Heft 3.
110. Mayer. *Schwierigkeiten an Diagnostik der bronchopolmonalen Tumoren.* Centralblatt f. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie, Band 35.
111. Mc Crae, Thoma, Funk, Elmer and Jackson. *Primary carcinoma of the bronchi.* The Journ. of the amer. med. associat., 1927.
112. Micheli. *Tumore pleuro-polmonare primitivo.* Da « Lezioni di clinica medica », Ed. Minerva Medica, Torino, 1924.
113. Müller. *Tumori epiteliomatosi papillari nei ratti con spennellature cutanee di catrame.* Acta Scandinava, vol. II, n. 4.
114. Murphy and Sturn. *Comparsa di tumori primari dei polmoni nei conigli da spennellature cutanee di catrame.* Journ. of exp. med., vol. 42, 5, 693.
115. Nussbaum. *Zur Diagnostik des Lungenkrebses.* Münchn. Mediz. Wochensch., n. 15, 1922.
116. Otten. *Zur Diagnose der Lungengeschwülsten* XIIIte Tagung der Deut. Röntgengesellschaft.
117. Pallasse et Despeigne. *Tuberculose et cancer du poumon; syphilis concomitante probable.* La Presse médic., p. 634, 1924.
118. Pässler. *Ueber das primäre Karzinom der Lunge.* Virchow's Archiv., Bd. CXXXXV.
119. Pater et Rivet. *Sarcome primitif du poumon.* Annales du médic. éxper., 1906.
120. Peacock. *Medullary sarcoma of bronchial glands and lung.* Tr. Path. Soc. London,
121. Perfiliew. *Sull'aumento dei tumori primitivi del polmone.* Russkaja Klinica, n. 53, 1927.
122. Porter. *Sarcoma of the lung.* British Medic. Journ., 1885.
123. Prévost. *Sarcoma du poumon droit, etc.* Compt. rend. Soc. de Biologie, 1875.
124. Id. *Sarcome primitif du poumon.* Gaz. méd. de Paris, 1875.
125. Regnault. *Sarcome primitif de la plèvre.* Bull. Soc. Anat., p. 528, 1927.
126. Reinhard. *Der primäre Lungenkrebs.* Archiv f. Heilkunde, 1878.

127. ROLLESTON and TREVOR. British Med. Journal, 1903.
128. ROSE. *Pneumothorax bei sekundärem Lungensarcom.* Deut. Aerzt. Ztg., 1900.
129. ROSSELS. *Fünf Fälle von primärem Bronchiallungenkrebs.* Russkaja Klinica, n. 13, 1925.
130. ROSSI e VIGEVANI. *Caso di sarcoma del lobo inferiore del polmone in giovane di 22 anni, operato e guarito.* Folia Medica, 1923.
131. RÜTIMEYER. *Ein Fäll von primärem Lungensarkom.* Corresp. blatt. für schweiz. Aerzte, 1886.
132. SACHS. *Ueber die primären malignen Lungentumoren.* Schweiz. Mediz. Wochensch., 1924.
133. SATTERWHITE. *The cancer and the sarcom of the lungs.* New York med. record., 1891.
134. SAUERBRUCH. *Das Lungenkarzinom.* Aerztl. Verein München., Jan. 1926.
135. ID. *Die operative entfernung von Lungengeschwülsten.* Celtralbl. f. Chirurg., 1926.
136. SCHECH. *Primäres Lungensarkom.* Deut. Arch. f. Klin. Medizin, 1891.
137. SCHILLING. *Die hochgradige Eosinophilie bei Tumoren.* München Mediz. Wochensch., 1922.
138. SCHMEIDER. *Ein anatomisch und klinisch umbeschriebener Typus der Pleurasarkoms.* Virch. Archiv., B. 252, 1924.
139. SCHMOLLER. *Die Grundlage der Diagnose der Lungentumoren.* Fortschrit. a. d. Geb. d. Röntgenstr., B. XXXI.
140. SCHÖPPLER. *Primäres Lungenkarzinom.* Centralblatt. f. allgmeine Path., B. XXVIII.
141. SCHWALBE. *Zur Lehre von den primären Lungen- und Brustfellgeschwülsten.* Deut. Med. Wochen., 1891.
142. SCHWYTER. *Ueber das Zusammentreffen von Tumoren und Missbildungen der Lungen.* Frankf. Zeitschr. f. Pathologie, B. 36, 1928.
143. SEIIRICHIRO SATO. *Ueber zwei Fälle von mit Erfolge operierten Lungengeschwülsten.*
144. SEYFARTH. *Lungenkarzinom in Leipzig.* Deut. Med. Woch., n. 44, 1924.
145. SELYI. *Ueber zwei bemerkenswerte Fälle von Karzinosarkom.* Med. Klin., n. 31, 1928.
146. SILBERBERG. *Primäres Lungensarkom.* Frankf. Ztschr. f. Pathol., Band 28, 1921.
147. SONNENFELD. *Die Klinische und röntgenologische Diagnose und Differentialdiagnose der bösartigen Lungegeschwülsten.* Med. Klin., n. 16, 1927.
148. SPILMANN et HAUSALTER. *Du diagnostic des tumeurs malignes du poumon.* Gaz. hébd. méd., 1891.
149. STÄHELIN. *Ueber die Zunahne des primären Lungenkrebses- mit Bemerkungen über die Diagnose.* Klin. Wochenschrift, n. 39, 1925.
150. STRÜMPELL. *Trattato di Pat. Medica.* Ed. Vallardi, 1928.
151. THIELE, ROSTOSKI, SAUGE, SCHMORL. *Ueber den Schneeberger Lungenkrebs.* Gesell. f. Natur- und Heilkunde in Dresden, okt. 1923.
152. WAHL. *Ueber die Zunahme des Lungenkarzinoms.* Zeitschr. f. Krebsforschung., B. 25, 1927.
153. WETTERER. *Handbuch der Röntgen und Röntgentherapie.* Nemnich Verlag, 1928.
154. WOLLNER. *Ergebnisse einer 10jähriger Sarkomenbehandlung.* Brun's Beitrag. z. Klin. Chir., 1926.
155. ZAGARI. *Diagnosi dei tumori primitivi della pleura e del polmone.* Napoli, 1896.

II.

ISTITUTO DI SEMEIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. G. BASTIANELLI.

Su un caso di leucemia emocitoblastica acuta

per il dott. GIUSEPPE LAZZARO, assistente ordinario.

Storia clinica. — S. P., di anni 18, da Ceccano, fabbro. Genitori viventi e sani, nulla di notevole nel gentilizio collaterale. Non ha mai sofferto alcuna malattia degna di nota.

Nel marzo 1927 pleurite secca alla base destra; è stato ammalato per circa 3 settimane, si è poi rimesso completamente.

Il 5 gennaio 1928 dolori alle articolazioni del ginocchio, lievi dapprima, poi man mano più forti, tanto da non poter camminare se non con difficoltà. Dopo qualche giorno sono comparsi dolori all'articolazione dell'anca sinistra. Il 20 gennaio è cominciata modica febbre. Le maggiori elevazioni di temperatura si avevano la sera, nella notte sudore profuso, al mattino era apirettico. Il 30 gennaio la febbre è divenuta continua, alta sino a 39°. L'ammalato accusa debolezza estrema, dolenzia alle gambe ed alla regione del torace. Non si è mai accorto di tumefazioni glandolari. Entra il 1° febbraio 1928.

Esame: Condizioni generali discrete, nutrizione molto scaduta, abito longilineo. Cute molto pallida, faccia leggermente tumida, non cianosi, non dispnea, non emorragie della cute e delle mucose, sensorio integro, decubito indifferente. La mucosa delle labbra e del cavo orale è pallida, l'orlo gengivale è arrossato, facilmente sanguinante ed in taluni punti necrosato; non si notano emorragie nella mucosa del palato, nulla a carico del faringe e delle tonsille. Non edemi.

Apparato linfoglandolare: I gangli linfatici retroauricolari sono tumefatti, del volume di circa una nocciola, di consistenza molle elastica, spostabili, indolenti; le ghiandole linfatiche sottomascellari sono anch'esse tumefatte e della grandezza di circa una mandorla. Piccole e numerose se ne palpano nel cavo ascellare, un po' più grosse agli inguini, catene di piccole glandole si palpano anche nel solco bicipitale di ambedue le braccia.

Apparato respiratorio: Torace piuttosto allungato, nulla all'ispezione ed alla palpazione. Alla percussione, posteriormente suono chiaro polmonare, la base polmonare destra due cm. più alta di quella di sinistra; ambedue le basi mobili. Anteriormente il suono alla percussione è smorzato nella regione sottoclavicolare sinistra, ottuso sulla regione sternale. L'ottusità si estende verso destra, sino a due cm. dalla parasternale destra, in corrispondenza del II spazio intercostale, oltre tre cm. a livello del III e IV spazio. Tale ottusità che si confonde in basso con l'ottusità epatica, disegna con questa un angolo molto ottuso. All'ascoltazione nulla di notevole. La pressione anche debole sul corpo dello sterno provoca vivo dolore, il quale è più intenso a livello dell'articolazione xifo-sternale.

Cuore: Itto della punta al IV spazio, due cm. all'interno dell'emiclaveare, a sinistra in alto e verso destra l'ottusità cardiaca si confonde con l'ottusità sudescritta. Frequenza 100, ritmo normale, toni netti. Pr. sist. 100, pr. diast. 40.

L'addome è meteorico, leggermente tumido, poco dolente.

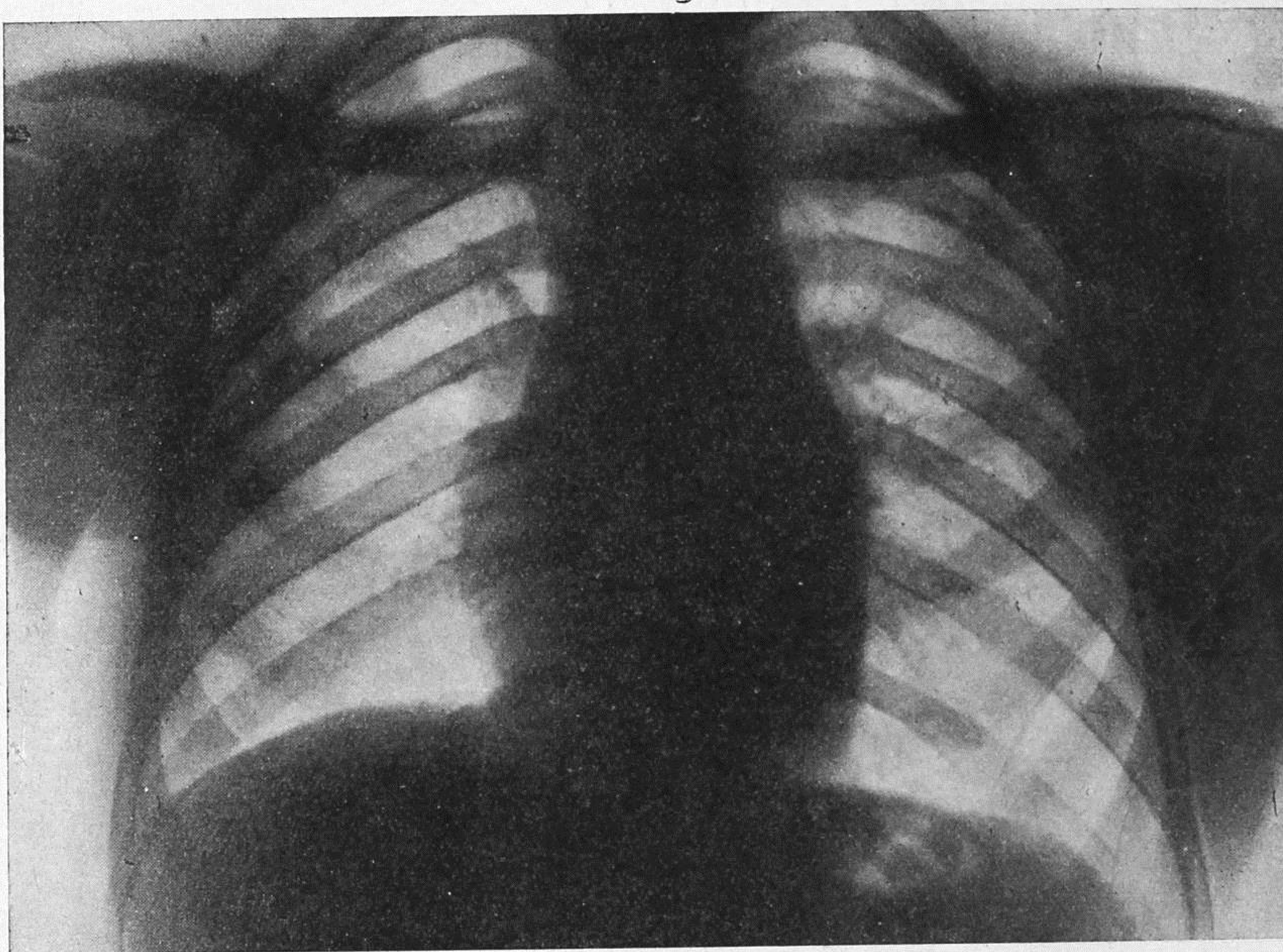
Fegato: alla V costola sull'emiclaveare, all'ascellare media alla VI, il margine inferiore a circa un dito dall'ombelicale trasversa: la superficie appare liscia, il margine si palpa distintamente. Altezza del fegato all'emiclaveare: 20 cm.

Milza: il polo superiore si delimita alla VI costola sull'ascellare media, il polo inferiore si palpa ad un dito dall'arco costale.

Negativo l'esame del sistema nervoso.

Urine: quantità normali, albumina, zucchero e sangue assenti. Sedimento nulla.

Febbre 37°,4-38°,3.



Nel primo giorno di degenza scarsa tosse con espettorato giallastro, striato di sangue.

La radioscopia del torace, eseguita il 4 febbraio, dimostrò nel mediastino anteriore un'ombra mediana non pulsante dalla regione del giugulo lungo la parasternale a destra sino al diaframma. A sinistra l'ombra raggiunge il contorno cardiaco che si vede pulsare a sinistra (v. radiografia).

L'esame del sangue praticato, nel secondo giorno di degenza, diede i seguenti risultati:

	Formula leucocitaria	%	Ass.
G. R.: 3.000.000	Emocitoblasti	77	45.199
G. B.: 58.700	Polinucleati:		
	neutrofili	2	1,174
Hb.: 65 (Sahli)	eosinofili	0,5	293,5
	Monociti e linfociti	6	3.522
V. G.: 0, 92	Emoistioblasti	10	5.870
	Cellule di Rieder	2	1.174
	Normoblasti	2,5	1.467,5
			58.700

Non si osservano alterazioni notevoli a carico dei globuli rossi, se si eccettui un modico grado di anisocitosi e poichilocitosi; non vi è policromatofilia, punteggiatura basofila, ecc. Scarsi normoblasti, nella proporzione del 2,5 %. Per quel che riguarda i

globuli bianchi, il maggior numero di essi (77 %) è rappresentato da elementi cellulari della grandezza di 10-12 μ, con nucleo rotondo e qualche volta ovalare: la struttura nucleare è a fini e strette maglie, si riconosce nel nucleo la presenza di nucleoli, da 2 a 4, a forma di lacune ovalari, il cui strato marginale non è più fortemente colorato; il protoplasma è scarsissimo e forma una specie di alone attorno al nucleo; è nettamente basofilo, privo di granulazioni, non si riesce mai a mettere in evidenza un contorno perinucleare. I suddetti elementi però, per tutti i loro caratteri morfologici e tintoriali, corrispondono esattamente a quelle forme, che seguendo la denominazione del Ferrata vanno sotto il nome di emocitoblasti (linfoidociti del Pappenheim). Accanto a questi elementi si osservano, come risulta dallo specchietto annesso, tipici emoistioblasti del Ferrata nella proporzione del 10 %, cellule di Rieder 2 %, polinucleati neutrofili ed eosinofili 2,5 %, monociti e linfociti 6 %.

La conta dei globuli bianchi e rossi è stata eseguita quasi giornalmente e lo stesso dicasi della formula leucocitaria. Riporto nello specchietto annesso i dati più importanti, tralasciando gli altri, che differiscono di poco dalle cifre surriferite.

Formula leucocitaria	11-II-1928	20-II-1928	24-II-1928		26-II-1928	
	%	%	%	Ass.	%	Ass.
Emocitoblasti	73,5	44	33,5	22.780	25	15.500
Polinucleati:						
neutrofili	5	6,5	3	2.040	4	2.480
eosinofili	0,5	—	0,5	340	—	—
basofili	1	0,5	—	—	—	—
Monociti e linfociti	6	1,5	—	—	2	1.240
Emoistioblasti	9,5	41,5	59,5	40.460	67,5	41.850
Cellule di Rieder	—	3	2	1.360	—	—
Normoblasti	4	3	1,5	1.020	1,5	930
G. R.	3.050.000	2.500.000	2.500.000		2.800.000	
G. B.	30.000	74.400	68.000		62.000	
Hb. (Sahli)	62	50	52		55	
V. G.	0,97	1	0,96		1,01	

La conta dei leucociti ha dato risultati pressochè costanti, se si eccettui un breve periodo di 4 giorni, in coincidenza con un abbassamento della temperatura, in cui il loro numero ha oscillato tra i 28 ed i 30.000.

Un dato importante, che si rileva dall'emogramma, negli ultimi giorni di malattia è la diminuzione percentuale del numero degli emocitoblasti e l'aumento considerevole di emoistioblasti tipici, sino all'enorme rapporto del 67,5 %.

La malattia nei 26 giorni di degenza ha avuto un andamento febbrile, con temperatura quasi costantemente elevata, continua. Mai dispnea. Polso tra 100 e 120, le urine in quantità normale, qualitativamente solo negli ultimi giorni sono comparse traccie di albumina, il sedimento è stato sempre negativo, come negativa è stata la ricerca del corpo di Bence-Jones.

Il reperto obiettivo relativamente agli organi interni si è mantenuto immutato, solo il pallore è notevolmente aumentato ed è comparso edema perimalleolare e negli ultimi giorni edema notevole dello scroto, frequenti epistassi, che sono state gravissime, sputi striati di sangue; le gengive e specialmente l'orlo arrossate e sanguinanti. La conta delle piastrine, eseguita varie volte negli ultimi giorni ha dato 12.000 fino a 6.000 il giorno, che ha preceduto la morte. Durante la degenza si è osservata la comparsa di piccole petecchie al collo e due piccoli noduli della grandezza di un pisello, di colorito rossastro, mobili, situati a poca distanza l'uno dall'altro sulla cute dell'addome.

Reazione Wassermann negativa. L'emocoltura, eseguita due volte in brodo ed in terreno di Wassermann è rimasta sterile. Le condizioni generali dell'infermo si sono rapidamente aggravate e si è avuta la morte il 27 febbraio, dopo epistassi gravissime.

Reperto necroscopico. — L'autopsia è stata eseguita circa 6 ore dopo la morte.

Pallore considerevole della cute, petecchie della grandezza di un centesimo sulla regione mediana e laterale del collo.

Piccole emorragie puntiformi della grandezza di una capocchia di spillo sulla parete laterale dell'addome. Nella porzione destra dell'addome, circa 5 centimetri dall'ombelico si osservano due piccoli noduli della grandezza di un pisello, che occupano il derma. Al taglio essi sono di aspetto variegato e constano di un tessuto grigiastro, disposto a cordoni. Edema considerevole dello scroto, leggero edema dei malleoli.

All'apertura dell'addome si nota il tenue fortemente meteorico. Piccole quantità di liquido citrino nel piccolo bacino. Il fegato deborda dall'arcata costale circa 4 dita trasverse, ha il suo margine arrotondato ed aderisce al mesocolon trasverso.

Altezza del diaframma: III spazio intercostale a destra, IV a sinistra. La milza deborda appena dall'arcata, ma è notevolmente ingrossata ed aderisce per aderenze multiple al peritoneo parietale. Vena ombelicale obliterata. Poche glandole del mesenterio ingrossate, soprattutto quelle del mesocolon. Le feci sono poltacee, colorate in nero, probabilmente perchè contenenti sangue. Il colorito del sangue è più manifesto nelle parti più alte del grosso intestino, parte del cieco è ripiena di sangue piceo. Nel digiuno non si nota sangue.

Le placche del Peyer ed i follicoli solitari non dimostrano processi iperplastici. La mucosa dell'intestino è pallidissima. Glandole linfatiche retroperitoneali notevolmente ingrossate. Rimosso l'intestino si nota subito il rene destro voluminoso che raggiunge il piccolo bacino. Capsule surrenali appiattite, senza alterazioni.

Milza: capsula liscia, trasparente, tranne che nel tratto inferiore. Attraverso la capsula si notano piccole emorragie. Al taglio l'organo appare di un colorito rosso grigio diffuso, non si vedono follicoli, si nota qualche nodulo calcificato con orlo rosso attorno: peso gr. 500.

Rene sinistro notevolmente aumentato di volume (peso gr. 730) non deformato. Al taglio la capsula assottigliata si distacca facilmente; al di sotto della capsula si notano infiltrati emorragici. Si osservano inoltre emorragie nella sostanza corticale, tanto nella porzione soprapiramidale che in quella interpiramidale. La sostanza midollare e la corticale sono uniformemente ingrandite.

Rene destro (gr. 570); le alterazioni sono analoghe a quelle del rene di sinistra.

Fegato (gr. 2900); il lobo destro e sinistro sono notevolmente aumentati di volume, non si osservano modificazioni del lobulo caudato e del lobo quadrato. La capsula non è ispessita. Si osservano piccole emorragie sottocapsulari, la superficie di taglio è povera di sangue, di colorito giallastro, il disegno dei lobuli è per lo più manifesto.

Cistifellea con pareti spesse. Pancreas, vescica, ureteri, nulla di notevole.

Edema dello scroto: Testicoli senza alterazioni. Le glandole linfatiche intorno al cordone seminale sono della grandezza di grossi fagioli.

Torace: I muscoli della parete anteriore del torace sono di colorito ordinario. Alla apertura del torace si trova tutto il mediastino anteriore, occupato da una massa che ha in parte i caratteri dei lobi timici, notevolmente ingrossati. La massa del tumore si diffonde sul pericardio, in modo che tutto il cuore rimane nascosto dal tumore stesso. Si distinguono nel tumore due masse, che giungono fino al collo, le quali sembra si riuniscano nella medietà, sono di diversa grandezza, di consistenza molliccia e si distaccano con facilità dal pericardio, tranne che in alcuni tratti in cui la capsula fibrosa del tumore è molto aderente al pericardio stesso. La forma è di un timo gigantesco che occupa il mediastino anteriore da un polmone all'altro. L'estremo inferiore supera la punta del cuore, la lunghezza totale è di cm. 18, la larghezza di 9 cm., lo spessore di due cm. La massa è ricoperta da grasso. Il lobo sinistro è più sviluppato del destro. Il tumore poggia verso l'alto sulla aorta, la parete aortica però, ed il grasso periaortico non appaiono infiltrati. Le glandole linfatiche periaortiche sono ingrossate. Il peso del tumore è di gr. 340.

La superficie di taglio è liscia, omogenea, di colorito rossastro ed in essa non è riconoscibile una divisione in lobuli.

Organi circolatori: sulla faccia anteriore e posteriore del cuore e lungo il margine destro si notano emorragie sottoepicardiche in forma di petecchie. Qualche piccolo nodulo nel grasso sottoepicardico. Ventricolo destro ripieno di sangue di aspetto chiaro con grosso coagulo, miocardio pallido, senza alterazioni: ventricolo sinistro anch'esso ripieno di sangue, non contiene coaguli, non vi sono emorragie sottoendocardiche. Apparati valvolari integri. Nulla a carico dei vasi.

Organi respiratori: Nel cavo pleurico sinistro si nota presenza di scarsa quantità di liquido. La cavità pleurica di destra è abolita per aderenze estese tra la pleura parietale e viscerale. Nel polmone sinistro, nodulo tubercolare caseoso, altro focolaio caseoso non calcificato, peribronchiale, in corrispondenza dell'ilo. Glandole linfatiche peribronchiali sinistre con tubercolosi diffusa ed ingrossate. Il polmone destro non presenta alterazioni.

Midollo osseo delle costole di colorito pallido grigiastro, delle ossa corte rosso, del femore di sinistra rosso.

Tonsille: nulla di notevole.

Esame istologico. — Riporto l'esame istologico di alcuni degli organi tra i più importanti:

Rene: la capsula fibrosa, che in qualche tratto si presenta ispessita, appare, specialmente negli strati profondi, modicamente infiltrata da elementi monocitari. Tanto nel dominio della sostanza corticale, che della midollare si osserva dapertutto un'infiltrazione considerevole, interstiziale dei suddetti elementi monocitari, che ha l'effetto di dissociare gli elementi canalicolari e glomerulari in modo tale che la normale architettura dell'organo appare profondamente alterata. L'infiltrazione non è nè a nodi, nè a isole, ma uniformemente diffusa, in tutta la sezione. Nè i glomeruli nè i tubuli appaiono infiltrati. Nei glomeruli si nota presenza di essudato amorfo nello spazio capsulare. Nulla di grossolano a carico dei vasi.

In preparati, colorati con ematossilina-eosina ed osservati ad immersione, si possono distinguere tre tipi principali di elementi di infiltrazione:

1) elementi piccoli, mononucleati, con nucleo nettamente rotondeggiante, ipercromatico, protoplasma scarso, debolmente tinto con l'eosina;

2) elementi con nucleo avente la stessa forma e gli stessi caratteri tintoriali, ma più voluminoso, protoplasma scarso e fortemente tinto con l'eosina;

3) elementi con nucleo ovalare, a volte reniforme, grosso, povero di cromatina, protoplasma relativamente abbondante e scarsamente tinto con l'eosina.

Non si rinvengono tipiche figure di cariocinesi.

Capsule surrenali: Nel tessuto grassoso, che circonda l'organo si osserva un'infiltrazione diffusa degli elementi monocitari descritti. Tale infiltrazione interessa parzialmente la capsula fibrosa dei surreni. Anche in questi organi i vasi contengono nel loro lume elementi monocitari, la parete dei vasi, però, non appare infiltrata e l'infiltrazione risparmia anche i nervi, capitati eventualmente alla sezione. Nella rete capillare della sostanza corticale del surrene e specialmente in corrispondenza dello strato glomerulare, si osservano numerosi elementi monocitari, che però non modificano l'architettura ordinaria dell'organo. Non si osservano alterazioni a carico della midollare.

Nodulo cutaneo: Piccoli infiltrati, costituiti sempre dagli elementi monocitari descritti, si notano nel corion, immediatamente al di sotto dello strato germinale. Altri infiltrati si osservano ancora in piani più profondi attorno a sezioni di peli e di glandole sebacee. L'infiltrazione raggiunge il massimo d'intensità in corrispondenza del grasso sottocutaneo, che appare uniformemente infiltrato. L'epidermide è ben conservata.

Milza: La struttura normale dell'organo è profondamente modificata. I follicoli di Malpighi sono in parte completamente scomparsi, in parte ancora riconoscibili per la presenza dell'arteria centrale, attorno alla quale si rinvengono elementi di forma rotondeggiante con nucleo ipercromatico, membrana nucleare distinta e scarso protoplasma, altri presentano un nucleo più grosso, di forma ovalare, con protoplasma più abbondante tinto in rosso dall'eosina. Gli elementi del reticolo interposti sono rigonfi e a volta con nucleo scarsamente colorato, alcuni di essi, appaiono completamente privi di nucleo. In altri tratti attorno all'arteria centrale del follicolo si trova una zona dell'ampiezza di circa 10 mm. (oc. 3, ob. 7) che si colora uniformemente con l'eosina, scarsamente provvista di nuclei e che, vista ad immersione, risulta di elementi del reticolo in gran parte necrotici. Tutto attorno si nota una zona di elementi del tipo sudescritto. La parete dell'arteria non presenta alcuna alterazione. I seni della polpa appaiono ristretti e ripieni degli elementi monocitari descritti. Gli endoteli dei seni non sono rigonfi, nè presentano alcuna altra alterazione. I cordoni di Billroth sono ricchi di globuli rossi e poveri di elementi cellulari. Gli elementi del reticolo in essi contenuti sono rigonfi ed in parte con nucleo scarsamente tinto con l'ematossilina o completamente mancante. In certi tratti, sempre nel dominio della polpa rossa, si notano emorragie. In

qualche tratto si nota un ispessimento dei setti e delle trabecole. I vasi che decorrono nelle trabecole sono infarciti degli elementi descritti.

Glandole linfatiche: Le glandole linfatiche non lasciano rilevare la struttura ordinaria, infatti non sono più riconoscibili nè i seni marginali, nè i cordoni intermediari ed i seni corrispondenti. Tutta la massa del parenchima è costituita da elementi, dei quali alcuni sono piccoli, rotondeggianti con nucleo intensamente colorato con l'ematossilina e protoplasma scarsissimo, altri più grossi, con nucleo ovalare ipercromatico e protoplasma scarso. Gli elementi del reticolo non dimostrano considerevoli modificazioni, solo in qualche tratto si vedono scarsi elementi rigonfi, ma senza notevoli alterazioni, nè nucleari, nè protoplasmatiche. Non è dato di osservare figure di cariocinesi. La capsula connettivale ed il tessuto adiposo pericapsulare presentano le infiltrazioni rilevate in altri organi. Accumuli degli stessi elementi si rinvengono nei vasi sanguigni che decorrono nella capsula e nel tessuto adiposo circostante. In altre glandole si notano limitate emorragie, oltre alle stesse modificazioni rilevate nella prima.

Midollo osseo: All'esame del midollo si nota intensa iperemia ed in qualche tratto emorragia. Nel parenchima numerosissime appaiono le cellule monocitarie, che in preparati con ematossilina-eosina presentano il nucleo rotondeggiante o ovale, scarso di cromatina, circondato da un protoplasma che si colora debolmente con l'eosina. Tali elementi si riconoscono meglio nella rete capillare, dove si vedono in gran numero. Qua e là si notano eosinofili, globuli rossi nucleati, eccezionalmente delle forme mature della serie bianca. Scarsissimi appaiono i megacariociti. Gli elementi del reticolo sono rigonfi; ma senza speciali alterazioni. Non si notano figure di mitosi.

Timo: La sezione microscopica appare uniforme e non è in alcun modo riconoscibile una disposizione in lobuli; la struttura normale dell'organo è profondamente alterata. Notevole e diffusa appare la infiltrazione di elementi monocitari, aventi i caratteri sudescritti. I vasi sono sopraripieni di sangue e contengono nel loro lume gli elementi monocitari suddetti. In alcuni tratti lo stroma connettivale appare notevolmente ispessito. Gli elementi del reticolo sono fortemente rigonfi ed in parte vacuolizzati, alcuni di essi hanno un nucleo frammentato. Qua e là si nota qualche cellula eosinofila. Non si riesce a mettere in evidenza i corpuscoli di Hassal. Eccezionalmente in qualche capillare, in cui si contengono accumuli dei soliti elementi, si rinvengono tipiche figure di mitosi (diastro).

Per le particolarità cliniche e per il quadro ematologico il caso esposto può essere definito come leucemia acuta a sindrome emocitoblastica. Come è noto, tale forma a rigore, non può considerarsi nè come una linfoadenosi, nè come una mielosi, costituendo l'emocitoblasto, secondo la concezione unitaria, un tipo di cellula indifferenziata, polivalente, che può orientarsi indifferentemente verso gli elementi linfoidi o mieloidi. Sono appunto tali cellule indifferenziate, che nel caso suddetto, hanno costituito la forma predominante nel reperto del sangue, circa l'80 %. Contemporaneamente sin dalle prime osservazioni, si sono trovati in circolo degli elementi cellulari, che per i loro speciali caratteri morfologici si debbono riportare ai così detti emoistioblasti di Ferrata. Essi si sono trovati nella proporzione di circa il 10 % e tale rapporto si è mantenuto con scarse variazioni sin quasi gli ultimi giorni di malattia. La presenza di tali elementi è stata più volte osservata (ricerche di Ferrata, Franco, ecc.) e specialmente in queste forme di leucemia la loro presenza è quasi costante (Ferrata, Lino). Però ciò che è caratteristico del caso esposto e che non mi è riuscito di trovare riportato altrove, è la percentuale enorme, che raggiungono tali elementi nell'ultima settimana di malattia, costituendo il giorno prima della morte il 67,5 %, cioè i 2/3 degli elementi nucleari del sangue, quindi una vera istiocitemia. L'importanza dottrinale di questo reperto è troppo nota; perchè convenga ancora insistere su questo argomento.

Il reperto anatomico macro e microscopico corrisponde a quello di osservazioni analoghe. Degno di nota è l'aumento di volume non facile ad essere osservato che raggiungono ambedue i reni. Come risulta dalle descrizioni del quadro istologico, l'infiltrazione di elementi monocitari è quasi sempre così estesa da alterare profondamente l'architettura normale dell'organo. Infiltrazioni analoghe a quelle descritte si sono trovate nella parete della cistifellea, nell'intestino, ecc., un processo quindi, di proliferazione simultanea generalizzata negli organi più vari, che costituisce una delle caratteristiche più essenziali del quadro anatomico delle leucemie acute. Nella milza predomina l'atrofia follicolare, come si osserva in parte dei casi. Degne di rilievo sono ancora le alterazioni degli elementi del reticolo, che nella maggioranza degli organi si presentano rigonfi, vacuolizzati; spesso anche con alterazioni nucleari. Però ciò che conferisce all'aspetto clinico ed anatomico di questo caso la caratteristica più essenziale è il volume considerevole del timo. Tale reperto, per il quale qualche autore ha proposto anche il nome di leucemia timica, se non costituisce la rarità è, per lo meno, un'evenienza non comune ad osservarsi ed i casi descritti di tumore del timo con quadro leucemico non sono molto frequenti.

Grawitz osservò un caso di leucemia lienale associata ad un timo grande, che l'autore definì come linfosarcoma, Obrastzow una leucemia linfatica acuta in un ragazzo di 17 a. con un timo della dimensione di un pugno, Palma descrisse un caso di sarcoma primitivo del timo (timo della dimensione di due pugni), Brigidi e Piccali un caso di linfoma maligno del timo, Litten un sarcoma a cellule rotonde; nei tre casi il reperto ematologico fu di una leucemia linfatica acuta.

Bignami riferì su di un caso di leucemia linfatica acuta in un giovane di 20 a., in cui già clinicamente si rilevava la presenza di una massa nel mediastino anteriore, che all'autopsia si dimostrò per un grosso timo, costituito istologicamente da linfociti, disposti in uno stroma di trabecole, alcuni in fase di cariocinesi.

Sérard ne pubblicò due casi, uno in una bambina di 5 a., l'altro in un ragazzo di 16 a.; nel primo caso il timo pesava 150 gr., nel secondo 60; anche qui il reperto ematologico fu di una leucemia linfatica acuta. Reimann, Rocaz ne descrissero altri due casi, l'osservazione del secondo autore concerneva un fanciullo di 4 a. con leucemia linfatica acuta, il cui timo pesava 200 gr.

Heubner, Coenen, Ogawa, Lipschutz descrissero pure linfosarcomi del timo con quadro leucemico. Mc Cral, Mayor, Dengler ne riferirono altri casi con timi voluminosi e leucemia linfatica acuta. Si potrebbe forse a tali casi aggiungerne degli altri, in cui benchè il tumore mediastinico si fosse sviluppato nella sede del timo, non è stato però riportato dagli autori a tale organo per l'assenza di qualsiasi struttura istologica, che potesse ricordarlo. Così i casi di Parkes-Weber, di Mager, di O'Kelly con leucemia acuta a linfoblasti o a mieloblasti, ed alcuni di quei casi di Sternberg pubblicati dall'autore sotto il nome di leucosarcomatosi.

È certo molte volte difficile giudicare se la massa mediastinica debba o no essere riportata ad un timo ingrossato, in quanto neanche l'esame istologico riesce spesso a definire nettamente la questione, sia perchè l'infiltra-

zione degli elementi leucemici è così intensa da alterare profondamente la struttura ordinaria dell'organo, sia perchè solo raramente può essere dimostrata la presenza dei corpuscoli di Hassal. Questi ultimi, infatti, non sono stati riscontrati che di rado (caso di Mayor, Dengler, Sternberg, ecc.); il più delle volte non si è riusciti a trovarli, sebbene si trattasse indubbiamente del timo, come ad esempio nel caso riportato da Bignami.

Anche nel mio caso non si è riusciti a mettere in evidenza i corpuscoli di Hassal o per lo meno formazioni, che potessero ricordarli. Malgrado ciò, io credo di poter considerare il tumore mediastinico come un grosso timo principalmente per la sua localizzazione nel mediastino antero-superiore, per essersi sviluppato in un giovane di 18 a., per la forma macroscopica che ricorda esattamente quella di un timo enorme, con la sua disposizione in due lobi.

Si è visto nella disamina dei casi raccolti dalla letteratura che nella maggior parte di essi il reperto ematologico corrispondeva a quello di una leucemia linfatica acuta. Ciò non può destare meraviglia se si pensi che per lungo tempo, seguendo l'opinione di Ebstein e di Frankel, tutte le leucemie acute furono considerate come linfatiche e solo in un'epoca relativamente recente si è visto che anche le mielosi possono decorrere in modo acuto. Pur non volendo disconoscere che anche in una linfoadenosi acuta leucemica possa esservi compartecipazione del timo, è facile supporre che parecchi casi descritti rientrerebbero oggi nel quadro delle mielosi acute o delle leucemie a cellule indifferenziate.

Le particolarità sia cliniche che anatomiche del caso descritto inducono a qualche considerazione sulle così dette leucosi a sviluppo blastomatoso. È noto come il principale sostenitore di questa opinione sia lo Sternberg, il quale fin dal 1903, ha voluto creare uno speciale quadro, cui ha dato il nome di leucosarcomatosi. A questa denominazione corrisponde quella di sarcoleucosi di Pappenheim e di linfosarcoma leucocitoide di Helly. L'argomento è molto controverso e benchè Sternberg abbia difeso più volte la sua opinione, tuttavia numerosi autori (Graetz, Herxheimer, Frankel, Ferrata, ecc.) negano questo modo di vedere. Le obbiezioni più importanti, che sono state opposte a Sternberg sono, come è noto, il dato istologico che anche nelle leucemie croniche ed in quelle sicuramente iperplastiche è stata osservata la tendenza aggressiva dell'infiltrazione leucemica, su cui si fonda specialmente Sternberg per sostenere l'ipotesi sarcomatosa, l'aver riconosciuto che queste masse simili a tumori sono costituite dallo stesso tessuto citogeno che si trova diffuso nell'organismo ed infine l'aver ricondotto gli elementi cellulari del sangue, che Sternberg considera atipici, a cellule immature (emocitoblasti) o a cellule atipiche nel processo di maturazione (cellule di Rieder) o infine agli emoistioblasti.

Se si volesse seguire il concetto di Sternberg, anche il caso da me descritto, potrebbe rientrare nel capitolo della leucosarcomatosi. Si è trovata infatti nel mediastino una grossa massa simile a tumore, aderente in vari punti fittamente al pericardio, istologicamente in più organi la presenza di infiltrati della capsula e nelle glandole linfatiche anche infiltrazioni del grasso pericapsulare, il che dimostra una certa tendenza aggressiva dell'infiltrazione. Si aggiunga a questo il reperto ematologico di emocitoblasti ed

emoistioblasti, di quegli stessi elementi, quindi, che corrisponderebbero, secondo l'opinione della maggioranza degli autori, alle cellule che Sternberg considera come atipiche. L'analogia è ancora più evidente, ricordando che il primo caso che servì di fondamento a Sternberg per creare il gruppo della leucosarcomatosi, concerneva un ragazzo di 14 a. con quadro ematologico di cellule mononucleate e con tumore nel mediastino anteriore, in qualche punto aderente al pericardio ed allo sterno ed il cui esame istologico dimostrò cumuli di cellule analoghe a quelle che si osservano nel sangue e rari corpuscoli di Hassal.

Però il reperto istologico ed ematologico anche di questo mio caso, conferma l'opinione della maggioranza degli autori, che non si può addivenire al concetto di Sternberg e che anche questi casi debbano considerarsi come leucemie sistematiche iperplastiche.

Roma, 15 maggio 1929.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato clinicamente ed anatomicamente un caso di leucemia acuta, caratterizzato da numerosi emocitoblasti ed emoistioblasti in circolo e dalla presenza di un grosso timo del peso di gr. 340. L'A. fa delle considerazioni sulla patogenesi di queste forme di leucemia.

BIBLIOGRAFIA.

Grawitz. Deutsch. med. Woch., 1890.
Palma. Ibid., 1892.
Brigidi e Piccali. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1894.
Litten. Deutsch. med. Woch., 1895.
Bignami. Policlinico, vol. V, Sez. med., 1898.
Sérard. Thèse de Paris, 1900.
Rocaz. Revue mens. d. malad. de l'enfance, 1902.
Heubner. Berl. Klin. Woch., 1904.
Coenen. Arch. f. Klin. Chir., 1904.
Mc Cral. Brit. M. J., 1905.
Ogawa. Ref. f. Haem., III, 1906.
O' Kelly. Dublin Journ. Med. Sci., 1914.
Lipschutz. Inaug. Dissert., 1914.
Sternberg. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path., 1915.
Fraenkel. Virch. Arch., Bd. 216.
Mayor. Bull. of the Johns. Hopkins Hosp. Baltimore, 1918.
Parkes Weber. Quart. Journ. of Med. ,1919.
Lino. Haematologica, 1924.
Dengler. Med. Klin., 1927.
Ferrata. *Le emopatie*. Soc. Ed. Lib., 1923.
Schittenhelm. *Die Blutkrankheiten*. Springer, Berlin, 1925

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Influenza della radioterapia sull'esito della leucocitosi adrenalinica nelle leucemie.

Dott. RENATO GOSIO, assistente.

Dopo i lavori di Abl e di Frey che dimostravano tra le proprietà dell'adrenalina quella di agire su di una parte del sistema emopoietico provocando la immissione in circolo di un numero variabile di leucociti (da 5 a 8000 in condizioni normali) che vengono transitoriamente a modificare la percentuale degli elementi della formula leucocitaria con una linfocitosi assoluta e relativa, le ricerche si sono moltiplicate da una parte per cercare di precisare il meccanismo patogenetico della prova e la precisa natura delle modificazioni morfologiche dovute alla leucocitosi, d'altra parte per stabilire se in condizioni patologiche l'esito della prova stessa venisse a subire delle particolari modificazioni sopratutto d'importanza diagnostica.

Frey pensava che là dove una prova adrenalinica avesse dato un risultato negativo si potesse intuire una alterata funzionalità del sistema emolinfatico splenico e con questo scopo furono dalla sua scuola eseguite una serie di ricerche sia negli animali sia su uomini sani e malati. Negli individui sani i risultati furono concordi nel constatare una leucocitosi adrenalinica con linfocitosi (Abl-Frey-Hagemann-Dieuth-Hoffmann, ecc.) ma le discordanze cominciarono quando si cercò di indagare più a fondo sull'origine di tale reperto ematologico e mentre alcuni con Frey basandosi su risultati sperimentali (Stefek, Binet, Pagnez) sostenevano l'origine splenica della linfocitosi, altri ammisero una abituale compartecipazione di tutto il sistema linfatico (Kreuter) ed anche del sistema mieloide (Schenk).

Diverse pure furono le interpretazioni sul meccanismo di produzione di questa leucocitosi: alcuni basandosi sulla constatazione sperimentale della riduzione di volume della milza per azione spleno-costrittiva all'adrenalina (Dazzi-Schenk-Pagnez, Costa ed Escalier) sostenevano un'azione meccanica di spremitura esercitata sui follicoli splenici (Abl-Frey), invocando in seguito l'influenza del sistema nervoso vegetativo nella produzione del fenomeno (Frey-Tonietti); altri invece spiegavano il fatto come dovuto ad una semplice diversa distribuzione dei leucociti causata da modificazioni circolatorie (Sanguinetti) ed altri ancora misero in campo un'azione chemiotattica specifica positiva sui linfociti (Schwenker e Schlecht) o negativa sui polinucleari che verrebbero ad accumularsi negli organi interni la-

sciando prevalere una linfocitosi relativa periferica (Goldes-Cheider-Jacob). I risultati di una grande quantità di esperienze eseguite su animali integri e poi splenectomizzati, e sull'uomo in particolari condizioni patologiche si sono prestati volta a volta a queste varie interpretazioni; ma non è qui lo scopo quello di addentrarsi nelle molteplici discussioni che questo argomento ha sollevato (1).

Di fronte ad alcune ricerche contraddittorie riguardanti la qualità delle cellule immesse in circolo per opera dell'adrenalina, spetta ancora a Frey ed alla sua scuola, l'aver definitivamente stabilito che le divergenze dipendevano esclusivamente dal tempo di prelevamento dei campioni di sangue, poichè la leucocitosi adrenalinica negli animali e nell'uomo sano è dovuta ad una linfocitosi assoluta e relativa che si manifesta nei primi 20-60' dall'inoculazione e si cancella lentamente, lasciando il campo ad una leucocitosi polinucleare di breve durata.

Nell'uomo sano adunque si verificherebbe una reazione bifasica cui segue un terzo periodo di ritorno alla norma. In due ore circa questa « evoluzione leucocitaria » dovuta all'iniezione sottocutanea di 1 mmgr. di adrenalina risulta completamente esaurita.

Su questi dati di fatto può sorgere discussione se ambedue le fasi di Frey corrispondano ad una reazione attiva all'adrenalina o se la seconda rappresenti soltanto una conseguenza dello stimolo abnorme dovuto alla prima attraverso le anormali condizioni ematologiche provocate.

Tanto più importante risulta questa domanda in quanto essa cerca di precisare la possibilità di un'azione adrenalinica su tutto il sistema emopoietico, poichè d'altro canto è ormai provato come esistano delle speciali condizioni patologiche, legate ad un'estesa proliferazione mieloide in sede normale ed abnorme, che dimostrano come l'azione dell'adrenalina si possa espletare fin dai primi tempi dell'esperimento con l'immissione in circolo di una forte percentuale di cellule mieloidi immature.

Molti AA. si sono occupati di questa ricerca nelle leucemie (Goja-Wollemberg-Oehme-Sanguinetti-Schenk-Hitmair-Ratti ecc.), le cifre di leucociti in aumento, in queste forme morbose, sono state variabili raggiungendo talora dei valori straordinariamente elevati, e qualche volta con apprezzabile e notevole riduzione dei diametri splenici durante l'esito positivo della prova stessa. Però si tratta in genere di ricerche complementari, isolate, non sempre concordi ed, a quanto risulta, in tutti i casi non mai ripetute sistematicamente in vario periodo evolutivo della malattia, poichè erano sopratutto dirette allo studio del meccanismo patogenetico della prova in individui nei quali le speciali alterazioni del sistema emopoietico permettevano una maggiore evidenza delle modificazioni ematologiche specie in rapporto all'origine splenica della leucocitosi.

Così Greppi ha sperimentato su tre casi di leucemia di cui una linfatica, una mieloide ed una eritrogranulocitica, senza constatare un aumento considerabile di leucociti e nessuna importante modificazione relativa fra le varie specie di elementi. L'Autore dice che in uno dei casi era stata asportata la milza in precedenza. Le cifre di leucociti dalle quali egli è partito all'inizio dell'esperienza sono rispettivamente di 42.000-250.000-10.500 elementi. Non si ha notizia di precedente trattamento radioterapico.

(1) Rimando alla letteratura raccolta a parte in una rivista sintetica sull'argomento.

Riguardo all'importanza della contrattilità del tumore splenico in queste affezioni morbose, questo A. non ha mai riscontrato una partecipazione di esso con una riduzione apprezzabile di volume.

Hittmair con le sue ricerche conclude « che nè le affezioni del sistema linfatico nè quelle del sistema mieloide hanno un influsso determinato sulla reazione dell'adrenalina ». Però egli descrive durante la reazione adrenalinica nelle mielosi e linfoadenosi leucemiche un comportamento numerico variabile e delle modificazioni qualitative spiccate con aumento nel sangue circolante di linfoblasti, mieloblasti, promielociti, plasmazellen. In due affezioni del sistema linfatico ha notato la comparsa di mielociti neutrofili, in altri casi ha trovato anche un aumento di normoblasti.

Sanguinetti in un malato di leucemia mieloide cronica ha trovato dopo l'adrenalina un aumento di globuli bianchi da 36.500 a 60.000 circa la quale cifra fu la massima raggiunta in seguito nello svolgersi della malattia. In questo caso fu osservata la milza debordante di 6 cm. dall'arco costale, ridursi di circa 4 cm. in tutti i suoi diametri.

In altri quattro casi di leucemia lo stesso A. aveva osservato delle forti oscillazioni numeriche senza però riscontrare l'aumento assoluto di forme immature nel circolo capillare periferico. Egli nel suo esteso lavoro interpetra le variazioni leucocitarie a favore di una differente distribuzione circolatoria dei leucociti.

Il Wollemberg in un caso di leucemia ha trovato un aumento di leucociti molto considerevole, mentre la milza che giungeva quasi al bacino si retraeva fortemente, con dolori all'ipocondrio fino a « scomparire sotto l'arco costale ». Nel circolo si ritrovarono delle cellule della serie rossa nucleate che secondo l'A. sono molto dimostrative per la trasformazione mieloide della milza.

Schenk ha trovato che lo stato istologico della milza è di grande importanza per l'esito della reazione splenica, « mentre nella milza normale e nei tumori di milza linfatici vengono messi in circolo molti linfociti, nelle leucemie mieloidi escono principalmente cellule mieloidi immature ». Questo autore accenna che anche quando in seguito all'azione terapeutica dei raggi X il reperto del sangue si riavvicina al normale, può persistere la possibilità di dimostrare delle cellule patologiche provenienti dalla milza, ed egli inietta dell'adrenalina onde sapere se esista ancora una metaplasia mieloide della milza dopo il trattamento dei raggi X. L'obbiezione mossa da Goja a questo A. che la leucocitosi dei leucemici non provenga esclusivamente dalla milza ma anche dai gangli linfatici metaplasici, non toglie nulla del suo valore a questa constatazione. Egli dice inoltre che l'impiccolimento della milza dopo l'adrenalina non ha importanza perchè ad una modica contrazione può corrispondere una intensa reazione leucocitaria.

Il Goja nella clinica di Hattziegan ha studiato più dettagliatamente la reazione leucocitaria all'adrenalina nelle mielosi. Questo A. ha riscontrato in un caso di mielosi leucemica dei fortissimi sbalzi di leucociti dopo un'iniezione di 1 mmgr. di adrenalina. Dopo 10 minuti si ebbe un aumento da 380.000 a 460.000, dopo 20 minuti a 580.000, in seguito il numero diminuì lentamente durante circa sei ore dall'esperienza. Nella formula leucocitaria non si riscontrava l'aumento dei linfociti come normalmente, ma una reazione mielocitaria rappresentata da cellule mature ed immature, e comparvero i mieloblasti che prima erano del tutto assenti. Dallo

studio di questo caso l'A. dice che nella produzione della leucocitosi bisogna riconoscere un ruolo assai importante alle forme giovani, mielociti e mieloblasti.

In un secondo caso si ebbero risultati presso a poco eguali con un passaggio di mielociti dal 20 % al 31 % e cioè in cifra assoluta da 70.000 a 173.000.

In un caso di mielosi aleucemica il Goja ha avuto per risultato un passaggio da 3200 a 10.000 elementi con lieve aumento di linfociti e sopratutto comparsa di mieloblasti e mielociti prima assenti. Quindi attraverso queste modificazioni del sistema mieloide l'A. considera appena la debole reazione linfocitaria.

In un altro caso di mielosi subleucemica l'aumento fu da 8.000 a 28.000 con prevalenza delle forme immature.

Da questi fatti brevemente esposti ed in parte contradittori emerge l'importanza di poter mettere in evidenza in ogni caso la capacità del tessuto leucemico di accrescere in circolo le cellule immature od atipiche per effetto dell'adrenalina.

Nei leucemici si può dire che l'esatto computo di una forma leucocitaria ha un valore pari e talora superiore al conteggio dei leucociti e solo da una giusta valutazione di questi due fattori dipende l'indicazione al trattamento terapeutico. Individui che presentano ancora dopo numerose irradiazioni cifre relativamente alte di globuli bianchi (40-60.000) possono essere costretti ad abbandonare ulteriori applicazioni in nome di una rapida anemizzazione, deperimento generale, dolori splenici ed ossei accentuati, con insorgenza di febbre, mentre altri soggetti in cui la lucemia ha raggiunto cifre relativamente basse o con tasso leucocitario iniziale poco accentuato ciononostante possono risentire ancora i benefici della radioterapia specialmente in riguardo alla riduzione del tumore splenico e delle tumefazioni gangliari.

Poichè, è basato sull'osservazione, che il concetto di leucemia, subleucemia e di leucemia aleucemica implica spesso una dissociazione fra le condizioni istologiche degli organi affetti e reperto ematico, e risulta di conseguenza che ogni forma ha un ritmo di produzione cellulare e di immissione in circolo variabile da caso a caso che può essere a sua volta influenzato dal trattamento terapeutico istituito.

Sembra possibile che le differenze di reperti cui abbiamo accennato possano anche essere in dipendenza di condizioni istologiche variabili subordinate ad un precedente trattamento oltre che a leggi speciali cui soggiaciono i tessuti emopoietici nella regolazione del ritmo d'immissione in circolo degli elementi ed a quelle condizioni che ancora sfuggono all'indagine le quali costituiscono la caratteristica delle forme aleucemiche.

*
* *

A questo proposito va ricordato che nonostante i risultati positivi ottenuti da Frey, basati su di un meticoloso controllo istologico, è discusso tutt'oggi se la prova adrenalinica sia utilizzabile in clinica per la diagnosi funzionale ed anatomica degli organi emopoietici e particolarmente della milza in speciali stati patologici, quando non esistano di per sè segni atipici ematologici di tali alterazioni.

I risultati della prova in questi casi dovrebbero consistere o in una assenza di reazione linfocitaria dovuta a sclerosi dei follicoli linfatici sple-

nici (fibroadenia) oppure in una variazione morfologica rispetto alla reazione normale per immissione in circolo di cellule abnormi con sede abituale negli organi affetti.

Orbene dall'insieme delle ricerche eseguite si deve concludere che non sempre l'esclusione funzionale della milza ha dato luogo ad una linfocitosi negativa (Hess-Griman-Schenk-Höme-Aibara-Kreuter con esperimenti negli animali e nell'uomo splenectomizzati ed in numerosi casi di profonda alterazione splenica) probabilmente per la compartecipazione ed il rapido adattamento del rimanente sistema emolinfatico (vedi risultati dell'esclusione della milza per splenectomia, e della circolazione splenica per legatura del peduncolo vasale nei casi n. X e n. XI), e che nelle malattie di dubbia diagnosi non si deve pretendere di far luce basandosi sulle modificazioni ematologiche indotte dalla prova di Frey.

In un caso di leucemia linfatica aleucemica a tipo splenomegalico la cui diagnosi era confermata dall'esito di ripetute punture spleniche che dimostravano una diffusa trasformazione linfoide della milza, constatammo che la prova dell'adrenalina non ci dava a conoscere alcun elemento in più a favore della diagnosi, dimostrandosi numericamente pressochè normale. Anche gli AA. che sperarono di utilizzare sistematicamente la prova in queste forme dubbie, se si fa eccezione per due casi pubblicati da Goja, si ebbero risultati negativi, per cui dobbiamo pensare che di regola le stesse incognite che rendono aleucemica una forma impediscano anche l'esito positivo della ricerca.

Hittmair, Greppi in casi di anemia perniciosa e di ittero emolitico provocarono bensì per mezzo dell'adrenalina l'immissione in circolo di cellule caratteristiche prima mancanti, però ad esse non è agevole poter attribuire un'importanza diagnostica considerevole, tenendole presenti soltanto come un dato positivo nell'interpretazione patogenetica della prova.

Bisogna convenire che nessun'altra malattia nella quale si pretendeva un risultato a scopo diagnostico può avvicinarsi per le sue caratteristiche istologiche alle leucocitosi leucemiche, nelle quali non si tratta di mettere in evidenza l'assenza della linfocitosi adrenalinica o l'immissione in circolo di speciali cellule patologiche di valore patognomonico, ma di valutare l'aumento percentuale ed assoluto degli elementi immaturi che caratterizzano la forma e qualche volta il significato della comparsa in circolo di cellule abituali nello svolgersi della malattia ma in quel periodo assenti (istiociti, monociti, cellule di irritazione, cellule monocitoidi, elementi nucleati della serie rossa).

Noi abbiamo potuto seguire nella Clinica Medica di Roma, sistematicamente rispetto ai risultati della prova di Frey, un discreto numero di forme morbose, in maggioranza a tipo leucemico di varia morfologia e con tasso leucocitario di varia intensità, tenendo conto principalmente delle modificazioni ematologiche e cliniche che in tali malati induce un adeguato trattamento radioterapico. Non ci siamo quindi limitati ad osservare il comportamento della curva leucemica con la prova adrenalinica, in diverso periodo evolutivo della malattia ma abbiamo esteso le nostre ricerche sulla influenza che il trattamento radioterapico produce sull'esito della prova stessa, e perciò tenendo conto delle condizioni dirette in cui si viene a trovare il tessuto leucemico.

Accanto al comportamento numerico e morfologico dei leucociti abbiamo studiato l'andamento del polso e della pressione in rapporto alle inic-

zioni di adrenalina, verificato lo stato degli organi tumefatti, i fenomeni generali e nervosi ad essa imputabili; dai risultati di queste osservazioni abbiamo potuto formulare le seguenti conclusioni di carattere in parte pratico ed in parte teorico.

*
* *

Dal complesso delle ricerche eseguite risulta evidente che la leucocitosi adrenalinica assume nelle malattie dell'apparato emopoietico a tipo leucemico un significato ed una importanza diverse da quelli che tale reazione può presentare nel soggetto normale od in altre malattie con o senza leucocitosi accentuata.

Anzitutto va tenuto presente che l'aumento leucocitario, indipendentemente dall'entità del numero iniziale di leucociti, può essere variamente intenso, ma sempre in tutti i casi sperimentali è superiore a quello di altre forme morbose, anche tenuto conto della relatività dell'aumento rispetto al forte numero iniziale. Abbiamo visto anche noi raddoppiarsi e quasi triplicarsi la cifra dei leucociti per effetto dell'adrenalina, sarà quindi ben diverso in questi casi esprimere il concetto di « positività » e « negatività » della prova rispetto a ciò che avviene in condizioni fisiologiche od altrimenti morbose.

Bisognerà inoltre, in ciascun caso di leucemia, tener conto di una somma di fattori che risultano dallo studio delle condizioni cliniche ed ematologiche del malato nel momento nel quale si eseguisce la prova e sopratutto del numero iniziale di leucociti, delle variazioni della formula leucocitaria, del volume e delle eventuali reazioni di contrazione della milza e dello stato istologico del tessuto metaplasico in rapporto all'azione eccitante o distruggente provocata dalla terapia.

Abbiamo infatti constatato nelle nostre osservazioni come i soggetti mai trattati con raggi X o quelli non trattati da lungo tempo abbiano sempre presentato una reazione fortemente positiva, che si è andata attenuando attraverso la distruzione provocata dai raggi nel sangue circolante e direttamente nei tessuti, tanto che in più casi, alla fine del trattamento, potemmo concludere che la positività della prova osservata nei periodi iniziali si era trasformata in una relativa negatività, ancorchè l'aumento dei globuli bianchi potesse essere di una certa intensità.

Anche il concetto delle variazioni morfologiche indotte dalla prova subiva delle variazioni radicali rispetto a quello originale emesso da Abl e Frey, poichè lo scopo precipuo di scoprire nella linfocitosi assoluta e relativa provocata, lo stato anatomico e funzionale del sistema emolinfatico splenico, assume nelle leucemie mieloidi un valore secondario; soltanto dalla scarsità o dalla mancanza di una reazione linfocitaria apprezzabile, noi potremmo pensare che la trasformazione mieloide abbia ridotto fino a cancellare la normale reattività dei residui del sistema linfatico splenico. Ma la prova ci consente sopratutto di svelare le condizioni del tessuto mieloide rispetto alla produzione più o meno intensa di elementi atipici immaturi, in altre parole la leucocitosi adrenalinica « intensifica i caratteri ematologici della forma morbosa » e ciò parallelamente all'entità del numero dei leucociti che può immettere in circolo.

Ci è apparso costante l'aumento assoluto e relativo dei mielociti e dei mieloblasti nelle leucemie mieloidi, dei linfoblasti nei casi di leucemia lin-

fatica fin dai primi momenti, tanto che la prova, per queste sue caratteristiche salienti, meriterebbe la denominazione di « mieloblastosi o mielocitosi adrenalinica » o rispettivamente di « linfoblastosi adrenalinica » allo stesso modo che la leucocitosi adrenalinica dei soggetti normali è stata anche battezzata per « linfocitosi adrenalinica » in nome dell'aumento relativo ed assoluto dei linfociti che ne costituiscono la caratteristica.

Nel caso N. 6 ad es. accanto alle modificazioni della serie mieloide si potrebbe anche parlare di una vera « eritrocitosi adrenalinica » tanto caratteristico fu l'impulso di globuli rossi nucleati in vario stadio di maturazione che accompagnò l'aumento leucocitario.

Sotto l'azione della radioterapia oltre ad una minore intensità numerica, anche la reazione morfologica provocata dall'adrenalina divenne meno accentuata, mentre comparivano in circolo degli elementi disfatti, delle cellule di irritazione, dei monociti e sopratutto dei tipici istiociti che probabilmente stavano ad indicare il momento in cui l'azione distruttiva sui tessuti patologici aveva raggiunto un alto grado.

Si tenga presente, ad evitare difetti di interpretazione, che questi dati così riassunti hanno importanza quando si confrontino tra di loro i risultati discussi in ogni caso, poichè anche in quelle forme nelle quali la risposta leucocitaria all'adrenalina sotto il nostro punto di vista poteva considerarsi poco intensa, l'aumento dei leucociti benchè di scarsa entità dimostrò la immissione in circolo di una discreta percentuale di elementi giovani, sufficiente a caratterizzare le modificazioni morfologiche dovute all'adrenalina nelle lucemie.

È utile avvertire che non abbiamo potuto mai osservare, come da altri, delle modificazioni distintamente apprezzabili del volume della milza e delle ghiandole linfatiche indipendentemente dal loro volume e dall'intensità della leucocitosi iniziale o provocata, ma bisogna pur ammettere la difficoltà di un giudizio sicuro sulla riduzione di uno dei diametri di una milza fortemente tumefatta a meno che dette modificazioni non si presentino decise ed uniformi come nei tumori di milza tipicamente « contrattili ». Questa eventualità ci accadde di osservare invece, come risulta dai protocolli, in alcune altre forme morbose.

Agli effetti pratici noi abbiamo constatato che quando la prova della adrenalina si poteva considerare « negativa » l'ulteriore azione dei raggi X si risolveva in una distruzione massiva dei tessuti emopoietici, così che vedevamo accentuarsi notevolmente l'anemia ed aggravarsi le condizioni generali dei pazienti: ogni nuova irradiazione produceva dolori splenici ed ossei, diminuzione dei globuli rossi, urobilinuria, mentre il numero dei globuli bianchi continuava a diminuire in grado appena accennato rispetto alle cospicue leucolisi provocate dalle prime irradiazioni.

Nelle forme leucemiche da noi studiate la prova adrenalinica si potè sull'inizio considerare sempre « positiva », mentre nei casi trattati essa è divenuta gradualmente meno positiva fino, come si è già detto, a potersi qualche volta considerare « negativa » rispetto alla prova iniziale, dopo un numero variabile di irradiazioni, quando il tasso leucocitario si era stabilito ad altezza variabile, tanto che noi l'abbiamo riscontrata negativa con 20.000 elementi fino a 60.000 od ancora positiva ad un minimo circa di 20.000 globuli bianchi.

Non potevamo quindi presupporre che la prova sarebbe stata negativa basandoci sul numero dei globuli bianchi iniziale o raggiunto dopo la radio-

terapia, ma era la prova dell'adrenalina stessa che ci indicava i limiti nei quali la radioterapia poteva ancora esercitare una influenza utile.

Qui appunto, secondo il modo di vedere suggeritoci dai casi che abbiamo sperimentati, l'importanza diretta dell'esperimento.

* * *

L'individualizzazione del meccanismo col quale si producono queste intense e variabili modificazioni leucocitarie nelle leucemie, ed i rapporti con essa della terapia da raggi, si ricollega allo studio delle medesime condizioni nelle quali si verifica la prova normale o sperimentalmente modificata. Le incertezze che si incontrano nella interpretazione dipendono in parte dalla variabilità dei risultati ed in parte da difficoltà nella pratica dell'esperimento; ciononostante mediante il suo studio sistematico in speciali casi patologici e riportandosi alle esperienze di esclusione artificiosa della milza è possibile compiere una disamina delle diverse constatazioni fatte, escludendo gradualmente quelle interpretazioni che meno rispondono al complesso di risultati sperimentali.

In base all'intensità delle variazioni numeriche e morfologiche prodotte dalla prova di per sè e nei vari periodi di evoluzione della leucemia, ed anche per le condizioni rispetto alla percentuale egualmente intensa di elementi riscontrata nelle vene e nelle arterie o nei vari territori cutanei in cui si praticarono prelevamenti, non è probabile che la risultante dell'azione adrenalinica corrisponda ad una semplice diversa distribuzione di elementi fra circolazione centrale e periferica.

Che si tratti di una influenza della pressione arteriosa accresciuta in rapporto all'accelerata circolazione negli organi con iperplasia mieloide non è confermato dalle grafiche che dimostrano talora concomitanza e talora indipendenza assoluta fra intensità della leucocitosi ed altezza della pressione raggiunta.

Oggi come s'è detto non si può negare la facoltà di contrazione della milza e quindi non si può escludere che la leucocitosi adrenalinica dipenda da una mobilitazione meccanica delle cellule per splenocontrazione, per quanto pur considerando la provenienza dei leucociti in aumento in massima parte splenica, noi dovremmo pensare che le condizioni anatomiche dell'organo specialmente nelle forti tumefazioni leucemiche vengano a diminuirne l'elasticità e quindi il potere diretto di contrazione. È anche da tener presente come si possano osservare fortissime leucocitosi senza apprezzabili diminuzioni dei diametri splenici. Costituisce però un dato fondamentale ben definito che la milza normale od anche tumefatta può contrarsi e vuotarsi del suo contenuto ematico sotto l'azione di numerose sostanze (peptone, stricnina, adrenalina, ecc.) come lo hanno dimostrato le esperienze *in vitro* su milze isolate, le contrazioni osservate direttamente sulla milza di animali laparotomizzati e quelle talora assai intense riscontrate nell'uomo specie in quei casi in cui la milza risultò ripiena di sangue.

È suggestivo il pensare che il sistema nervoso vegetativo il quale presiede alla regolazione dei visceri addominali possa esercitare un'influenza diretta od indiretta sulla immissione in circolo degli elementi. Ma questo campo così difficile si ricollega alla spiegazione del meccanismo normale del rinnovamento del sangue sul quale le nostre conoscenze sono a tutt'oggi molto oscure. Nell'uomo si è osservato (Hess, Naegeli, Frey e Tonietti) che

tutte quelle condizioni legate ad una ipersensibilità vagale (tifo, influenza, sepsi generalizzate) inibiscono lo svolgersi di una leucocitosi adrenalinica. Anche delle ricerche sperimentali mediante l'inoculazione di tossina tifosa negli animali (Naegeli) e quelle eseguite sull'anafilassi ci inducono ad ammettere un contributo notevole dell'influenza nervosa sulla regolazione della leucocitosi. Orbene un dato sperimentale più diretto ci viene dalle esperienze di Frey e Tonietti le quali dimostrano come l'atropinizzazione del vago possa modificare la leucocitosi adrenalinica.

Ripetendo queste ricerche nei leucemici noi non potemmo confermare delle variazioni nel comportamento della prova mediante l'inoculazione preventiva di atropina, ma si deve pensare che la natura delle modificazioni sanguigne della leucemia è ben lungi dalle condizioni create con la linfocitosi semplice normale o patologica sia morfologicamente che quantitativamente; d'altra parte l'influenza del sistema nervoso vegetativo sulla regolazione leucocitaria è ancora troppo nella nostra intuizione più che nella reale dimostrazione dei fatti e se solamente nelle leucemie si verificasse una mancata inibizione vagale, il risultato ci porterebbe a considerazioni patogenetiche troppo azzardate.

A me sembra che allo stato attuale delle discussioni la constatazione della dissociabilità assoluta delle varie azioni che può esercitare la adrenalina sull'organismo e che a tutt'oggi, col moltiplicarsi delle ricerche, si vengono sempre più accrescendo di numero sia come azione generale che locale, resta ancora plausibile l'ipotesi di un'azione chemiotattica positiva su determinati tipi di elementi in condizioni normali e patologiche, la quale trova riscontro maggiore o minore o diverso a seconda delle condizioni in cui si trova l'apparato emopoietico e sulle quali tuttavia non è possibile ancora precisare l'influenza del sistema nervoso vegetativo.

Nel caso concreto, circa i risultati ottenuti nelle leucemie specialmente in rapporto all'azione distruggente dovuta ai raggi X, restando ferme le ipotesi enunciate, non v'è bisogno di invocare altro fattore per l'interpretazione dei risultati della prova che la maggiore o minore ricchezza cellulare del tessuto mieloide iperplastico, nella maggior parte splenico, tenendo conto che l'azione leucotossica e leucolitica della radioterapia si esplica a distanza in tutti i territori con metaplasia e con predilezione sugli elementi cellulari immaturi che si dimostrano i più labili. Circa le variazioni morfologiche nei diversi periodi, già dicemmo che l'adrenalina agisce accentuando le caratteristiche ematologiche dello stato morboso; è quindi possibile che i tessuti attaccati con azione irritante e distruggente della radioterapia modifichino in corrispondenza la formula leucocitaria con immissione in circolo di elementi cellulari conseguenti a tale processo istolitico.

In questo modo la leucocitosi adrenalinica è lo specchio dell'azione dei raggi X sui tessuti leucemici: diminuisce gradualmente la capacità di versare in circolo le cellule meno mature, — le più labili ad essere attaccate e distrutte — e compaiono i prodotti della irritazione dello stroma.

Tecnica della prova. — Trattandosi di malati nei quali lo stato « leucemico » del sangue può raggiungere delle fortissime leucocitosi che a loro volta vengono esagerate, dall'azione dell'adrenalina fino a raggiungere valori doppi e tripli da quelli iniziali, le manualità della ricerca sono rese difficili per la quantità di elementi che si vengono ad accumulare nelle camere di conteggio. Infatti piccole trascuratezze di tecnica potrebbero alterare di quantità non indifferenti i risultati. Prendendo in giusta considerazione queste difficoltà, a seconda della leucocitosi iniziale, bisogna quindi considerare la possibilità di differenze che ben rientrano nei limiti di errore.

Pur tenendo conto di questo bisogna porsi nelle migliori condizioni di ricerca e ciò si ottiene coll'esperienza e ricorrendo se del caso a qualche piccolo accorgimento di tecnica.

Ad. es. quando si tratti di forti leucocitosi che superano 60-80 mila elementi si può per controllo prelevare sangue nell'apposita pipetta in quantità minori, in modo da semplificare il conteggio od i successivi controlli.

Quando il numero dei globuli bianchi raggiunga cifre sopra i 300.000 elementi, si può controllare i risultati adoperando invece la pipetta per globuli rossi che permette maggiori diluizioni.

A tali accorgimenti noi siamo ricorsi ed abbiamo osservato che gli errori possono essere ridotti ad un minimo che su cifre tanto elevate non infirma l'interpretazione generale della prova.

Un'altra difficoltà riguarda la precisa lettura delle formule leucocitarie su vetrini stipati di elementi bianchi quando la cifra percentuale per millimetro cubico sorpassi i 100.000 elementi. Bisogna eseguire strisci molto sottili, ciò che si ottiene con maggiore facilità adoperando vetrini copri-oggetti; essi offrono pure maggior uniformità di distribuzione degli elementi e avendoli fissati su di un porta-oggetti, permettono di essere studiati su tavolino traslatore in tutta la loro estensione, garantendoci così sulle percentuali leucocitarie ottenute. Abbiamo anche praticato per conferma, strisci formati con una goccia della diluizione ottenuta volta per volta nella pipetta conta globuli.

Nell'eseguire la formula è poi necessario basarsi su di una forte percentuale di elementi ed è appunto il loro polimorfismo e specialmente la presenza in aumento di grosse cellule immature, che facilita la distinzione percentuale.

È stata preferita l'adrenalina Park Davis che offre garanzia di azione e purezza. La quantità inoculata sotto cute corrisponde sempre alla dose di un mmgr. e solo qualche volta per esperimento abbiamo diminuito od aumentato la dose fino a 2-3 mmgr. La quantità endovenosa è stata 0,10 mmgr. La reazione è stata sempre eseguita nelle prime ore del mattino essendo il malato a digiuno e rimanendo tale per almeno 2-4 ore durante la prova.

Innanzitutto si controlla ripetutamente la pressione arteriosa ed il numero delle pulsazioni, indi si pratica il conteggio e si fanno strisci. Subito dopo viene iniettata la dose di adrenalina e servendosi di un cronometro, essendo in due, uno ricerca da un lato le indicazioni della pressione e del polso, mentre l'altro eseguisce i prelevamenti di sangue pungendo successivamente alle distanze stabilite le dita della mano.

La puntura va eseguita sempre alla stessa profondità per mezzo dell'ago di Frankel. Il prelevamento per il conteggio viene fatto alla seconda goccia di sangue e subito dopo si allestiscono i preparati per striscio.

I tempi della ricerca sono stati così suddivisi:

Prima dell'iniezione; dieci minuti dopo; venti minuti dopo; quaranta minuti dopo; sessanta minuti dopo; novanta minuti dopo; due-quattro-sei ore dopo e anche più se le modificazioni ematologiche persistono più a lungo

L'importanza di questa accurata e sistematica suddivisione di tempi emerge dallo studio dei casi che abbiamo potuto osservare. Infatti le grafiche, che qui riportiamo, oltre a dimostrare la concomitanza o la dissociabilità delle azioni dell'adrenalina, fra fattore leucocitario, pressione, polso, turbe nervose, ecc., rivelano che l'intensità della reazione raggiunge il suo culmine in epoche sensibilmente diverse dopo l'iniezione, tanto che colui che si accontenti, dopo aver stabilito un tipo di reazione, di ricercare sulle traccie di quella ad esempio il massimo della leucocitosi, ed il massimo della pressione riducendo il numero dei prelevamenti per semplificare la pratica della reazione, può incorrere nella possibilità non solo di capitare in una fase appena iniziale della leucocitosi ma ancora di ritrovarsi in una fase discendente o addirittura in fase negativa.

*
* *

Nel presentare i casi che sono stati oggetto delle ricerche viene limitata la storia clinica e l'esame obbiettivo a quei dati che offrono interesse per l'interpretazione della prova di Frey nelle forme leucemiche, e quindi sopratutto di ognuno è ricordata l'epoca d'insorgenza dei primi sintomi morbosi, le condizioni della milza e del fegato, gli esami di sangue praticati, il numero e le date delle applicazioni radioterapiche eseguite.

In alcuni casi vengono più estesamente riferiti quegli elementi che serviranno in seguito a meglio chiarire i risultati.

S'ebbe poi occasione di sperimentare la prova in forme morbose diverse che si prestavano di confronto alle precedenti, e per le loro caratteristiche patologiche a meglio vagliare quelle condizioni che favoriscono la « positività » o la « negatività » della prova stessa.

Caso I. — *Leucemia mieloide cronica.*

G. Ines, anni 50.

Inizio dei primi sintomi morbosi nell'estate 1926; ricoverata in clinica nell'ottobre 1927.

Milza: in alto all'8° spazio intercostale, in basso occupa il quadrante di sin. dell'addome giungendo fino alla cresta del pube. Superficie liscia, bordi netti, con tre evidenti incisure su quello anteriore, consistenza dura, modicamente dolente. Diametro massimo longitudinale 26 cm., larghezza 16 cm.

Fegato: limite sup. alla 5ª costola sull'emiclaveare, l'infer. deborda 2 dita dall'arco costale. Altezza cm. 16 sull'emiclaveare.

Qualche piccola ghiandola spostabile indolente nelle regioni laterali del collo ed ascellari; piccoli noduli linfatici più numerosi ben distinti all'inguine.

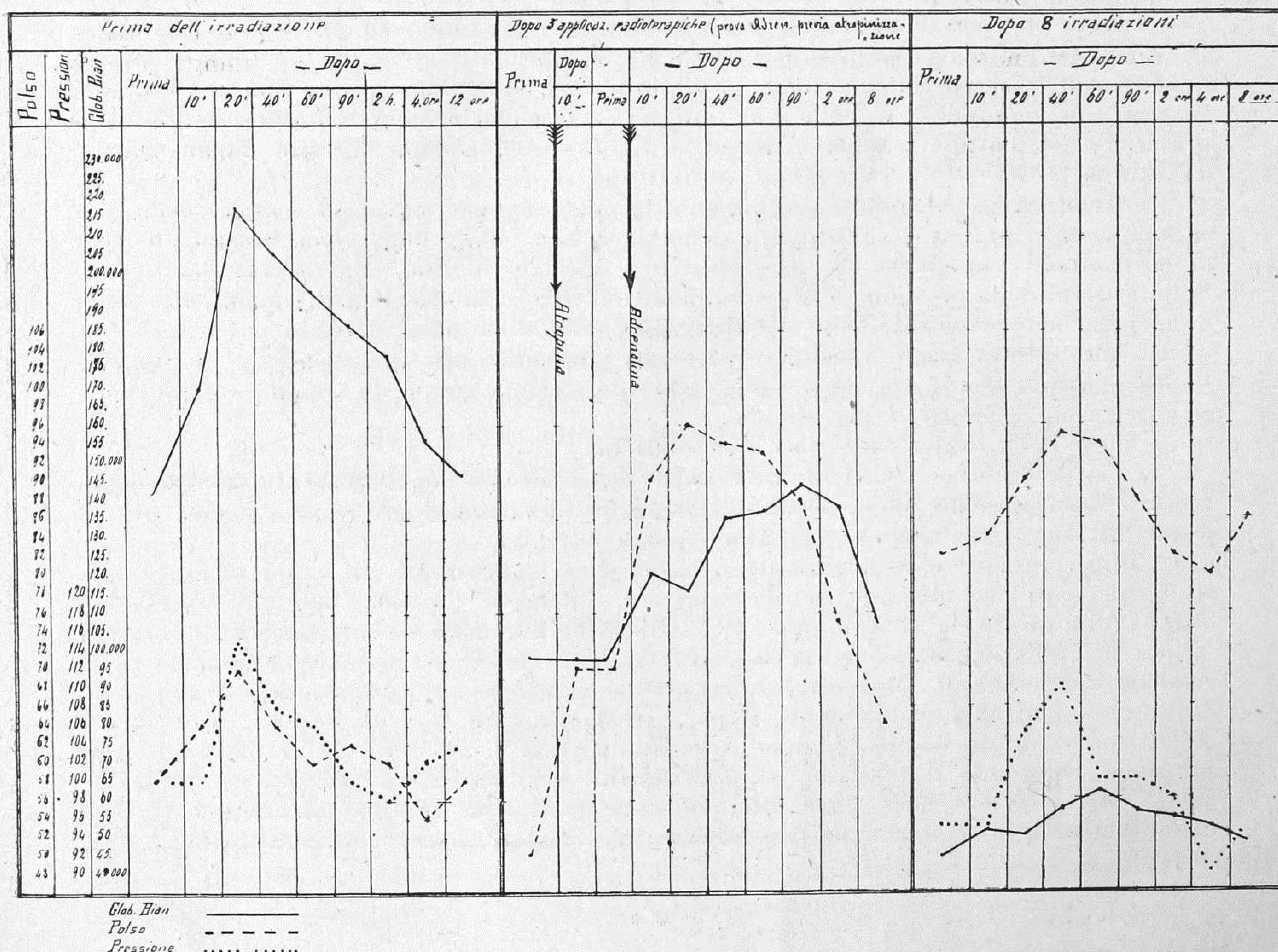


Fig. 1.

Esame del sangue: gl. rossi 2.300.000; gl. bianchi 150.000; Hb. 38 %; Vg. 0.84; piastrine 400.000 per mmc. Formula leucocitaria, vedi tav. n. 1.

Dal raffronto fra i risultati della prova adrenalinica praticata prima, durante e dopo una cura radioterapica che ha ridotto il tumore splenico di circa 10 cm. in lunghezza e di 4 in larghezza ed il numero complessivo dei leucociti da 142.000 a 44.000 si possono trarre le conclusioni seguenti:

L'aumento del numero dei leucociti diviene sempre meno intenso man mano che si procede con la cura radioterapica che riduce il tasso leucocitario.

La leucocitosi adrenalinica si stabilisce più prontamente al suo massimo a soggetto mai trattato.

L'aumento della pressione ed il comportamento del polso possono essere in relazione o indipendenti ai vari momenti della leucocitosi.

L'atropinizzazione del vago non ha avuto influenza dimostrabile sulla leucocitosi adrenalinica.

La formula leucocitaria dimostra un aumento deciso di cellule immature (mieloblasti-mielociti), più intenso a soggetto non trattato, probabilmente fino a che i poteri formativi del tessuto patologico non son stati ridotti dalla distruzione « in situ » delle cellule immature stesse da parte dei raggi X. Nel polimorfismo cellulare si è potuto riconoscerè in tutte e tre le prove praticate, un modico aumento relativo ed assoluto dei linfociti che può considerarsi come un accenno alla prima fase di Frey. Dopo 60' dalla iniezione si è verificata una discreta polinucleosi che viene a diminuire la percentuale delle cellule immature. Non è dimostrabile un aumento degli eosinofili. Dopo la radioterapia la presenza in circolo di numerosi istiociti viene accentuata sotto l'effetto dell'adrenalina.

L'inoculazione endovenosa di 0.10 mmgr. di adrenalina ha provocato una prova della pressione normale ed un aumento fugace e leggero di leucociti da 140.000 a 160.000 dopo 20', senza che si potesse decisamente valutare una variazione di formula.

Raggiunta una prova negativa ogni applicazione radioterapica produsse dolori splenici ed ossei accentuando l'anemia senza portare un vantaggio reale con ulteriore sensibile diminuzione dei gl. bianchi.

La malata tra 10' e 30' dall'iniezione di 1 mmgr. di adrenalina avverte un leggero malessere, sensazione di cerchio al capo, mantiene il pallore del viso, ha lievi dolori nella regione splenica; non si riesce ad apprezzare con evidenza una diminuzione dei diametri della milza.

CASO N. 1. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (1).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.			
Prima	58	100	142000	2 % 2840	2 % 2840	42 ½ 60350	8 % 11360	—	1% 1420	34 ½ 48990	3 % 4260	4 % 5680	3 % 4260
Dopo 10'	64	100	170000	2 3400	1 3400	40 68000	8 13600	—	1 1700	36 61200	5 8500	5 8500	2 3400
» 20'	70	115	218000	1 2180	1 2180	34 74120	10 ½ 22890	—	—	39 84020	6 13080	4 8720	4 ½ 9810
» 40'	64	108	206000	1 2060	—	35 72100	11 22110	—	1 2060	37 76220	6 12360	3 6180	6 12360
» 60'	60	106	196000	2 3940	3 5880	41 82320	10 19600	—	2 3920	30 58800	4 7840	3 5880	4 7840
» 90'	62	100	187000	2 3740	3 5610	49 91630	8 14960	1 1870	2 3740	28 52360	2 3740	3 5610	2 3740
» 2h	60	98	179000	2 ½ 4470	2 3580	48 85920	5 8950	1 1790	1 1790	31 ½ 56380	3 5370	3 5370	2 5370
» 4h	54	102	156000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 12h	58	104	147000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso N. 1. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (2).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati Bas.	Polinucleati Eos.	Polinucleati Neutr.	Mieloblasti	Mielociti Bas.	Mielociti Eos.	Mielociti Neutr.	Linfociti	Monociti	Istiociti
Prima	50	—	98000	1 % 985	3 % 2955	41 % 47280	6 % 5910	2% 1970	0	28 % 27580	5 % 4925	2 % 1970	5 % 4925
Dopo 10'	70	—	98000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 10'	90	—	120000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	96	—	116000	1 1160	1 1160	43 50280	6 6950	1 1160	0	33 38280	9 10440	1 1160	6 6950
» 40'	94	—	135000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60'	91	—	137000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 90'	88	—	144000	2 2880	2 2880	50 72000	5 7200	1 1440	1/2 720	31 44640	4 5760	2 1/2 3600	3 4320
» 2h	65	—	138000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 8h	94	—	108000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso N. 1. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (3).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati Bas.	Polinucleati Eos.	Polinucleati Neutr.	Mieloblasti	Mielociti Bas.	Mielociti Eos.	Mielociti Neutr.	Linfociti	Monociti	Istiociti
Prima	82	95	44000	2 % 880	5 % 2200	53 % 23320	3 % 1320	1 % 440	1 % 440	19 % 8360	7 % 3080	3 % 1320	6 % 2640
Dopo 10'	84	95	51600	2 1032	4 2064	51 26316	3 1/2 1806	1 1/2 774	—	21 10836	8 1/2 4386	3 1/2 1806	5 2580
» 20'	90	105	50000	1 500	2 1000	53 26500	3 1500	1 500	—	18 9000	10 5000	4 2000	8 4000
» 40'	95	110	56900	1 569	1 569	53 30177	4 1/2 2460	—	—	19 10811	10 5690	3 1707	8 1/2 4838
» 60'	94	100	61200	1 612	—	53 32436	4 2448	1 612	—	21 12852	9 5508	4 2448	7 4284
» 90'	88	100	56000	2 1120	—	53 29680	4 2240	2 1120	—	26 14560	6 3360	2 1120	5 2800
» 2h	82	98	54000	1 541	2 1082	59 34915	3 1623	1 541	1 541	21 11361	5 2705	2 1082	4 2164
» 4h	80	90	52000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 8h	86	95	47500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso II. — *Leucemia mieloide cronica.*

T. Nicolò, anni 60.

Si tratta di un malato seguito ambulatoriamente in questa clinica da circa 10 anni. Ogni anno sono stati ripetuti esami di sangue e praticate irradiazioni. Il numero dei leucociti ha molto oscillato tra 25.000 e 150.000, senza però mai superare questa cifra. Ai primi di marzo 1928 viene in Clinica per essere visitato e curato come di consueto.

Obbiettivamente presenta grosso tumore di milza, il cui polo sup. è all'8° spazio intercostale sull'ascellare media, e l'inf. oltrepassa di tre dita l'ombellicale trasversa. Diametro massimo cm. 24, larghezza cm. 15. Superficie liscia, ampia incisura splenica sul bordo anteriore, consistenza dura indolente.

Fegato deborda 3 dita dall'arcata costale, di consistenza molto dura, poco dolente. Misura in altezza cm. 16 sull'emiclaveare.

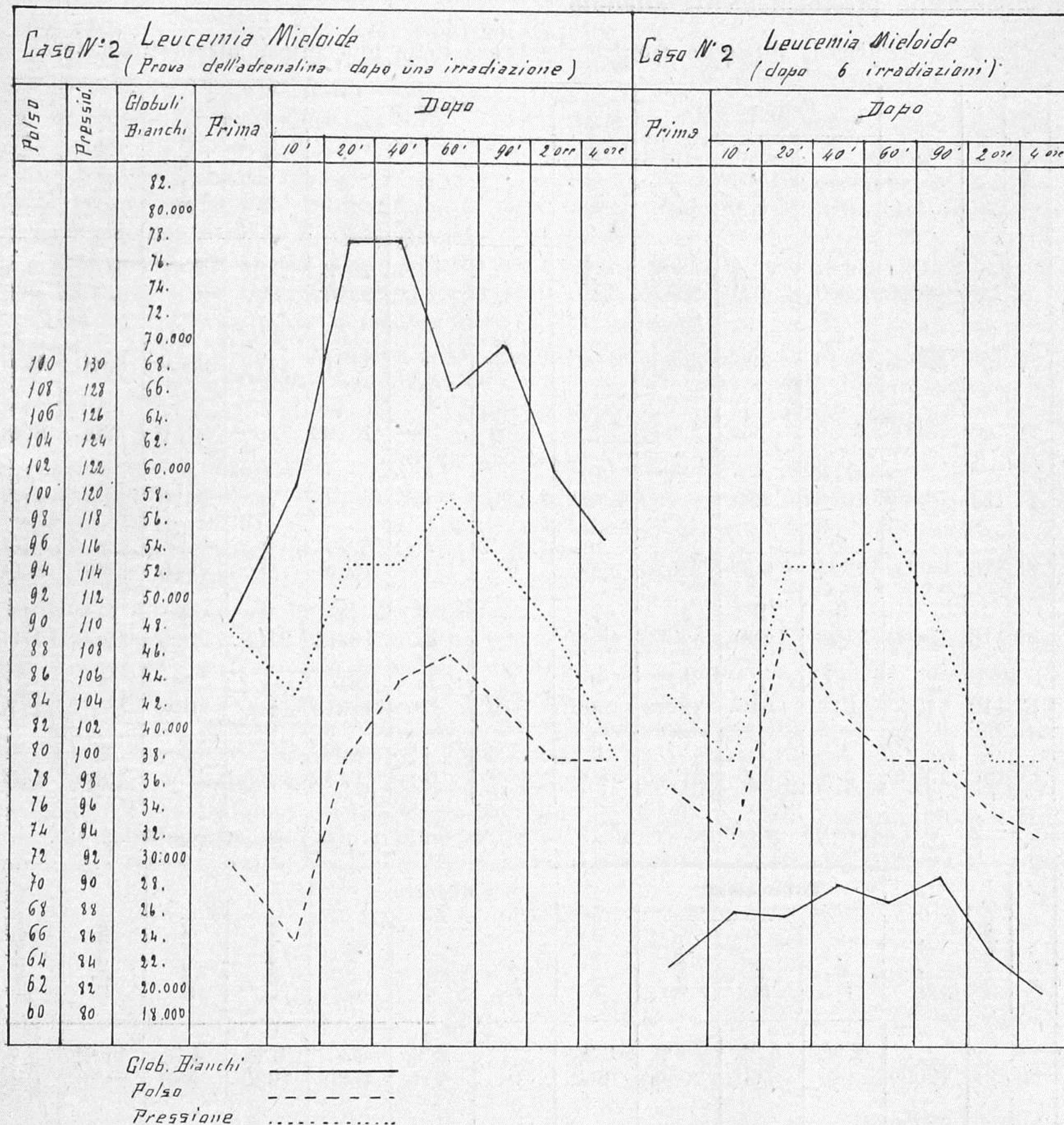


Fig. 2.

La prima prova adrenalinica fu praticata dopo che il p. aveva subìto una sola irradiazione sulla regione splenica; in precedenza, da 7 mesi non era stato più irradiato.

Esame di sangue: gl. r. 3.000.000; Hb. 40; Vg. 60; gl. b. 48.000; piastrine 320.000 per mmc. Formula leucocitaria: vedi tavola 1.

Anche in questo caso secondo il significato che si deve dare nei leucemici all'attributo di « positiva » o « negativa » alla prova adrenalinica, possiamo dire che essa è stata positiva prima della radioterapia, negativa dopo.

La pressione ed il polso si sono comportati indifferentemente rispetto all'intensità della leucocitosi.

La formula leucocitaria ha subìto un deciso spostamento verso le cellule immature, quando il tessuto leucemico poteva considerarsi ancora florido, mentre ciò non si è verificato dopo il trattamento. Non si potè discernere il tipico aumento dei linfociti. È da notarsi inoltre che il numero dei normoblasti si accrebbe da 486 a 2.100 dopo 90'.

Dopo la 4ª e 5ª irradiazione il numero dei leucociti non ha subito ulteriori diminuzioni ed insistendo ancora con altre due applicazioni radioterapiche, ciascuna di esse era seguita da dolori splenici intensi e da accentuazione dell'anemia, mentre il numero dei gl. bianchi non discese ulteriormente al di sotto di 20.000 elementi.

La ricerca ripetuta dopo la 6ª irradiazione splenica (il diametro massimo della milza era ridotto a cm. 13) produsse delle lievi irregolari oscillazioni del numero dei leucociti non paragonabili per intensità, pur tenendo conto della più bassa cifra iniziale, all'aumento precedentemente ottenuto.

CASO N. 2. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (1).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti	Normoblasti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.				
Prima	72	110	48000	2 % 960	1 % 480	59 % 38320	6 % 2280	1 % 480	0	15 % 6800	2 % 960	6 % 2880	8 % 3840	9 % 4320
Dopo 10'	66	100	59000	2 1140	1 590	57 33630	7 4130	1½ 885	0	19 11210	2½ 1475	4 2360	6 3540	9 5310
» 20'	80	105	78000	2 1560	1½ 1070	50 39000	9 7020	2 1560	1 780	24 18720	2 1560	3½ 2730	5 3900	11 8580
» 40'	86	114	79000	2½ 1975	1 790	51 40290	8 6320	1 790	1 790	25 20145	1 790	3 2370	6 4740	12 9480
» 60'	88	120	66000	2 1320	1 660	52 34320	6 3960	0	2 1320	23 15180	2 1320	4 2640	8 5280	10 6600
» 90'	85	116	70000	2 1400	2 1400	49 34300	7 4900	½ 350	1½ 1050	24 16800	3 2100	4 2800	7 4900	11 7700
» 2h	81	110	61000	1 610	1 610	54 32940	6 3660	1 610	1 610	21 12810	2 1220	5 3050	8 4880	7 4270
» 4h	80	100	55000	1 550	1 550	57 31350	6 3300	1 550	0	19 10450	1 550	5 2750	9 4950	8 4400

CASO N. 2. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (2).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti	Normoblasti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.				
Prima	86	104	22000	2 % 440	3 % 660	48 % 10560	3 % 660	0	2 % 440	21 4620	6 % 1320	4 % 880	11 % 2420	7 % 1540
Dopo 10'	80	100	26200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	92	114	26000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 40'	92	114	29000	2 580	2 58	46 13340	3 870	1 290	½ 145	23 6670	7½ 2175	5 1450	10 2900	12 3480
» 60'	98	116	27800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 90'	88	108	30000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 2h	82	100	24000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 4h	82	100	20000	2 400	2 400	49 9800	3 600	1 200	1 200	21 4200	5 1000	3 600	13 2600	8 1600

CASO III. — *Leucemia mieloide cronica.*

S. Umberto, anni 32.

La malattia dura da circa 3 anni. Nell'aprile 1927 ricoverato in ospedale presentava un modico tumore di milza debordante 3 cm. dall'arco costale con limite superiore all'8° spazio intercostale, ed un notevole ingrossamento del fegato che si palpava a due dita dall'arcata costale leggermente dolente e duro. L'esame del sangue allora praticato dimostrò: Gl. r. 3.000.000; Gl. b. 17.000; Hb. 60; V. Gl. 0.88.

Dopo la dimissione dall'ospedale viene alla nostra osservazione ed è seguito ambulatoriamente dall'agosto 1927, quasi ogni mese. Il numero dei leucociti si è mantenuto variabile fra 15 e 30.000, accompagnato da discreta anemia oscillante tra 2.000.000; 3.500.000 Gl. rossi per cui non si è mai intervenuti con trattamento radioterapico.

Nell'aprile 1928 la milza è notevolmente tumefatta, arriva in alto all'8° spazio intercostale sull'ascellare media, in basso a 4 dita dall'arcata, discretamente dura e dolente. Misura col suo diametro massimo cm. 18.

Il fegato si palpa a 3 dita dall'arcata, il limite superiore è al 4° spazio sull'emiclaveare, dolente di consistenza aumentata.

La formula leucocitaria durante l'osservazione nostra, si è venuta modificando, in quantochè all'inizio si notava una percentuale piuttosto elevata di elementi immaturi (mieloblasti, mielociti fino al 60 %) che è andata man mano diminuendo col progredire della forma morbosa; al momento della prova adrenalinica le cellule immature sommano complessivamente al 32 %. Vedi tavola.

L'interesse di questo caso rispetto al risultato della ricerca è costituito dal fatto che il numero dei leucociti non è mai stato influenzato da cure radioterapiche e si è mantenuto costantemente basso tra 15 e 30.000 elementi per circa 2 anni. La grafica dimostra ciononostante evidente come l'aumento dei leucociti dopo l'adrenalina sia molto accentuato proporzionalmente, come accade nei casi a forte tasso leucocitario; il il numero di essi viene più che raddoppiato dopo 60' (la differenza complessiva risulta di 33.000 cellule).

Il massimo aumento è raggiunto con ritardo rispetto ad altri casi, la fase regressiva si compie invece con lentezza e dopo 4 ore esiste ancora una differenza di 18.000 elementi, dopo 6h di 9.000 circa. Questi spostamenti di tempo che può subire la leucocitosi dipendono con probabilità dalle diverse condizioni di assorbimento del farmaco, oppure dal diverso stato funzionale del tessuto leucemico in rapporto forse col basso numero originario dei leucociti circolanti.

La pressione ed il polso dimostrano una forte fase negativa che raggiunge il massimo dopo 20', quando cioè la curva leucocitaria è in aumento, ciò che conferma l'indipendenza tra loro delle azioni adrenaliniche.

La formula leucocitaria conferma i reperti precedenti esplicandosi con un aumento assoluto e relativo di mieloblasti (da 2.800 a 7.900) e di mielociti neutr. (da 6.160 a 18.000). Tale aumento lentamente regredisce compensato da una polinucleosi di reazione. I linfociti dal 9 % salgono all'11% dopo 20' (cioè da 2.520 a 3.960) mostrando quindi un aumento non **caratteristico.**

Differente comportamento della curva leucocitaria per effetto dell'adrenalina.

Fig. 3.

Caso N. 3. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.			
Prima	60	115	28000	2 % 560	—	53 % 14840	10 % 2800	—	—	22 % 6160	9 % 2520	3 % 840	1 % 280
Dopo 10'	56	115	27600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	54	110	36000	1 360	—	36 12960	14 ½ 5220	—	—	33 11880	11 3960	3 ½ 1260	1 360
» 40'	76	130	54000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60'	89	130	61000	½ 305	—	42 25620	13 7930	—	—	33 ½ 20435	18 10980	2 1220	1 610
» 90'	80	125	56000	1 565	—	46 25990	14 7910	—	—	30 16950	5 2875	2 1130	2 1130
» 2h	68	112	44000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 4h	70	115	46000	2 ½ 1150	—	50 23000	11 5060	1 460	—	24 11040	6 2760	2 ½ 1150	3 1380
» 6h	66	120	36200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso IV. — *Leucemia mieloide cronica.*

D. Rosina, di anni 40.

In questo caso i primi sintomi della malattia datano da 2 anni circa, durante i quali la p. ha praticato numerose sedute radioterapiche le quali hanno ripetutamente ridotto il cospicuo tumore di milza ed il numero dei gl. bianchi che ha oscillato tra 120.000 e 20.000 elementi, cifra quest'ultima che si è poi mantenuta di poco variabile dal giugno 1927 al febbraio 1928. In complesso dunque circa 8 mesi dall'ultima serie di applicazioni senza che il numero dei leucociti abbia subito cospicue accentuazioni.

L'E. O. all'epoca della prova dimostra limite sup. della milza alla 7ª costola sull'emiascellare, in basso si palpa all'ombellicale trasversa; è dura, a superficie poco irregolare, dolente. Diametro massimo cm. 20.

Il fegato in alto al 5º spazio intercostale in basso si palpa a 3 dita dall'arcata sulla linea emiclaveare, di consistenza aumentata un poco dolente. Piccoli gangli spostabili indolenti nella regione inguinale.

Esame del sangue: Gl. rossi 2.600.000; Gl. bianchi 28.000; piastrine 400.000 per mmc.; Hb. 42; V. Gl. 0.80; Formula leuc. Pol. neutr. 56 %; Eos. 3 %; Bas. 1 %; Mieloblasti 8 %; Mielociti neutr. 22 %; Eos. 1 %; Linfociti 5 %; monociti 2 %; Istiociti 2 %.

La curva leucocitaria durante la prova dell'adrenalina (eseguita a 5 giorni di distanza da una sola applicazione radioterapica) ha dimostrato un comportamento simile a quello del caso precedente, vale a dire nonostante il numero iniziale basso dei Gl. bianchi (28.000) la differenza ottenuta di un massimo di 30.000 cellule raggiunte dopo 60', più che raddoppia la cifra iniziale di esse. Si deve notare soltanto rispetto ad altri casi, e come nel precedente che il massimo sbalzo avviene fra 40' e 60' anzichè gradualmente fra 20' e 60'.

Ciò richiama nuovamente l'attenzione circa la possibilità di diverse condizioni di assorbimento dell'adrenalina, però dal raffronto di tutti i casi sembra più facile trovare dei leggeri ritardi di reazione nei soggetti più volte trattati ed in quelli che presentano inizialmente un basso numero di leucociti.

La pressione ha una fase negativa indipendentemente dall'intensità del comportamento leucocitario.

L'aumento delle cellule immature predomina sugli altri elementi, i mieloblasti passano dall'8 % al 10 % (2.240 a 4.930) e i mielociti dal 22 % al 28 % (6.160 a 16.240); questi dati insieme alla negatività della linfocitosi durante tutta la prova dimostrano in via generica il procedere di pari passo dell'aumento delle cifre assolute e relative, mentre non è lo stesso per i polinucleati. Ciò dimostra l'importanza di prendere sempre in considerazione le quantità percentuali degli elementi in aumento che danno la dimostrazione più saliente delle variazioni morfologiche, in quanto che tutte le cellule possono aumentare nelle leucemie sotto lo stimolo dell'adrenalina, però in ragione diversa, così da rendere molto importante nella leucocitosi provocata la relatività dei singoli aumenti.

Gli eosinofili subiscono delle oscillazioni non caratteristiche. Invece si osserva un leggero aumento progressivo delle cellule istioidi dal 2 al 4 % (560 a 2144).

La malata durante la prova non ha presentato fenomeni subbiettivi ed obbiettivi degni di nota se si eccettua una leggera cefalea; non sono state apprezzabili diminuzioni dei diametri splenici.

Caso N. 4. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.			
Prima	64	110	28000	1 % 280	3 % 840	56 % 15680	8 % 2240	0	1 % 280	22 % 6160	5 % 1400	2 % 560	2 % 560
Dopo 10'	68	110	31400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	74	100	35200	1 352	1 352	53 18650	10 3520	0	½ 176	25 8800	4 1408	3 ½ 1232	2 704
» 40'	74	115	42800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60'	78	115	58000	1 ½ 870	1 580	52 30160	8 ½ 4930	—	1 580	28 16240	2 1160	2 1160	3 1740
» 90'	70	110	53600	2 1072	2 1072	51 27336	9 4824	1 536	2 1072	24 12864	2 1072	3 1608	4 2144
» 2h	70	110	49000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 4h	68	110	40000	2 800	2 1000	57 22800	7 2800	1 ½ 600	1 400	21 8400	3 1200	2 800	4 1600

Caso V. — *Leucemia mieloide cronica.*

P. Luigi, anni 32.

Il p. fa risalire l'attuale malattia a circa 8 anni or sono, manifestandosi in modo subdolo con anemia e malessere generale, dimagrimento e pallore accentuato. Sull'inizio non sensazione di febbre nè altri disturbi subbiettivi all'infuori di qualche vago dolore all'addome ed alle ossa. Ha trascorso 10 anni in tali condizioni di salute, con lento e progressivo decadimento dello stato di nutrizione e delle forze senza mai consultare un sanitario e senza praticare alcuna cura. Da circa 2 anni dopo le fatiche il p. avverte un'accentuazione del malessere e profondo abbattimento con lieve affanno per cui è costretto a lasciare ogni occupazione.

Soltanto negli ultimi 10 mesi il p. cominciò ad avvertire la presenza di un grosso tumore addominale, nell'ipocondrio sinistro, che divenne progressivamente più sporgente provocando senso di molestia e di peso. In pochi mesi le condizioni sono andate

sempre peggiorando, l'anemizzazione è divenuta intensa, il fianco sinistro più sporgente e dolente.

E. O. — L'addome è leggermente globoso prominente specialmente nella metà sinistra e nella parte mediana, con cicatrice ombellicale sollevata.

Le pareti sono tese, reticolo venoso poco evidente.

La milza arriva con il suo polo infer. alla spina iliaca anterior-superiore di S., il limite superiore è alla 6ª costola sulla emiascellare, anteriormente arriva alla media ombellicale, ivi sul bordo splenico si palpano due incisure, una all'altezza dell'ombellico e l'altra circa due dita e mezzo al di sopra. Milza piatta, larga, dura, modicamente dolente, con disposizione obliqua per cui occupa tutti i quadrati dell'addome. Diametro longitudinale massimo misura 40 cm., diametro trasverso (misurato tra le due incisure) 30 cm.

Fegato deborda in basso due dita dall'arco costale sull'emiclaveare, sulla stessa linea il limite superiore arriva al margine inferiore della 4ª costa; è duro, liscio, indolente. Altezza cm. 16 sull'ascellare anteriore.

Esame del sangue: Gl. b. 294.000; Gl. r. 2.500.000; Hb. 32; V. Gl. 0,64.

Formula leucocitaria: pol. neutr. 44 %; eos. 0; bas. 1; linfociti 3; monociti 1/2 %; mieloblasti 14 1/2; mielociti neutr. 35; istiociti 2.

Nel presente caso la prova adrenalinica si è dimostrata particolarmente pronta ed intensa nel produrre la leucocitosi.

Il p. presenta inizialmente 294.000 leucociti e non è stato mai irradiato.

Un milligrammo di adrenalina sottocutanea provoca dopo 10' uno sbalzo di 262 mila cellule (da 294 mila a 458 mila), dopo 20' un nuovo aumento di 92.000 leucociti (da 458.000 a 550.000) complessivamente quindi una differenza di 256.000 elementi.

Questa accentuata reazione non deve sorprendere, essa non fa che confermare i dati ottenuti da altri (Wollemberg-Sanguinetti-Goia, ecc.) che trovarono aumenti spiccati ed ancora maggiori fino a due e tre volte la cifra iniziale. Ad ogni modo se si pensa che in altri casi abbiamo visto raddoppiarsi cifre notevolmente più basse, non deve far meraviglia che un tessuto più ricco di elementi, di cui la leucocitosi nel sangue è l'espressione, risponda allo stimolo adrenalinico con una intensità adeguata alla sua potenzialità produttiva.

Raggiunto il culmine dopo 20', la leucocitosi discende fino a 60' con una intensità di circa 100.000 elementi, in seguito la distruzione cellulare è più graduale e lenta tanto che dopo 2 ore i globuli bianchi sono ancora 374.000, dopo 6 ore 340.000, dopo 10 ore 325.000.

La pressione è qui nettamente distinta dalla leucocitosi, poichè appare in una prima fase negativa dopo 20' quando il numero dei leucociti è quasi raddoppiato, ed in una seconda fase negativa alla 2ª ora, della stessa intensità della precedente, anch'essa senza rapporto con il comportamento dei gl. bianchi già in fase discendente.

La formula leucocitaria dimostra chiaramente un aumento assoluto e relativo dei mieloblasti e dei mielociti fino a 90', con una diminuzione del numoro relativo dei polinucleati i quali dal 44 % discendono al 32 % dopo 40', ed al 35 % dopo 60' e 90', sebbene aumentino globalmente da 139.360 a 198.000 nella fase di massima leucocitosi.

Gli scarsi linfociti, nonostante il grande numero di elementi, subiscono un debole aumento relativo ed assoluto nei primi 40', il quale però non può essere considerato come espressione di linfocitosi splenica e probabilmente invece indica una compartecipazione del rimanente sistema linfoide ancora funzionante.

Gli istiociti hanno un aumento assoluto e relativo per tutta la durata della prova dal 2 % al 5 %, (da 5880 ad un massimo di 25.100) anche quando la leucocitosi è già in diminuzione, cioè dopo 40', il che dimostra il massimo di immissione in circolo di essi non sia concomitante con il massimo della leucocitosi generale.

Nella seconda ora si ristabilisce gradualmente la percentuale relativa dei polinucleati senza mai sorpassare, come in altri casi, il valore iniziale.

I mielociti e polinucleati basofili si comportano in relazione ai neutrofili; gli eosinofili sono sempre assenti.

Si deve ancora rilevare come in secondo tempo si abbia la comparsa di cellule del tipo irritativo di Rieder (2 %) ed un aumento delle cellule nucleate della serie rossa.

Questa prima prova è stata accompagnata da vertigini, malessere generale intenso che ha perdurato per circa un'ora; il paziente era pallido, con leggero annebbiamento di vista dopo 20' ed inconsueta inappetenza nelle seguenti 16 ore.

La milza era dolente, misurava cm. 2 in meno dopo 20' e si ebbe l'impressione che fosse un poco ridotta anche nel suo diametro trasverso specialmente riferendosi alla localizzazione delle incisure spleniche.

L'esperienza è stata ripetuta ad un mese di distanza circa, dopo 6 irradiazioni sulla reg. splenica. Essa si è mostrata ancora positiva sebbene di minore intensità poichè i gl. bianchi da 202.000 hanno raggiunto un massimo di 290.000 dopo 40' con una differenza di 88.000 cellule.

Dopo 11 irradiazioni, nonostante che il numero di gl. bianchi fosse ancora di 92.000, la leucocitosi adrenalinica ha raggiunto dopo 60' il massimo di 121.000 gl. bianchi, una differenza cioè di 29.000. Possiamo quindi dire che gradualmente l'aumento delle cellule

Fig. 4.

diminuisce in cifra assoluta e relativa, man mano che si esplica l'azione citolitica della radioterapia, ed in questo caso bisogna tener conto del fatto che la prova è divenuta negativa con un numero ancora alto di leucociti. Segnalo il fatto che la massima leucocitosi è stata raggiunta la prima volta dopo 20', la seconda dopo 40', la terza dopo 60'.

Nell'ultima formula si constata come l'aumento delle cellule più immature (mieloblasti) sia assai più scarso che nelle precedenti, mentre si rende più evidente l'aumento dei linfociti e sopratutto dei monociti ed istiociti che avendo raggiunto la cifra complessiva dell'8 % salgono al 12 % cioè da 7.460 a 14.520.

Durante tutto questo periodo le condizioni di anemia sono leggermente migliorate, i gl. rossi 2.700.000, Hb. 40, V. Gl. 0.74.

Caso N. 5. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (1).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti	C. di Rieder	Normoblasti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.					
Prima	81	100	294000	1 % 2940	—	44 % 139362	14 1/2 % 41460	—	—	35 % 109900	3 % 8850	1/2 % 1740	2 % 5880	—	2 % 5880
Dopo 10'	84	95	458000	1 4580	—	41 27780	13 59540	—	—	31 143980	3 13740	1 1/2 68 0	2 1/2 11450	—	1 4580
» 20'	87	90	550000	1 5500	—	36 198000	14 1/2 79750	1/2 7750	—	38 209000	4 22000	2 11000	4 22000	—	1 5500
« 40'	90	102	502000	1 5020	—	32 160640	15 75300	2 10040	—	38 190760	4 20080	3 15060	5 25100	—	2 10040
» 60'	93	105	420000	2 8400	—	35 147000	15 1/2 65100	1 1/2 6300	—	40 168000	2 8400	1 4200	4 16800	—	3 12600
« 90'	96	110	380000	2 7600	—	35 133000	15 57000	2 7600	—	40 186100	2 3800	1/2 1900	4 1/2 17100	1 3800	5 19000.
» 2h	93	90	374000	2 7480	—	40 149600	13 58620	1 3740	—	35 120900	1 3740	1 3740	5 18700	2 7480	6 22440
» 4h	90	95	341000	1 3410	—	43 1/2 148335	12 40920	1 3410	—	34 115940	1 1/2 5115	1/2 1705	4 13640	1 1/2 5115	4 13640
» 6h	86	100	340000	2 6800	—	45 153000	12 40800	1 3400	—	33 112900	2 6800	1 3400	3 10200	1 3400	4 13600
» 10h	86	100	325000	2 6500	—	44 143000	13 42250	1 3250	—	34 110500	2 6500	1 3250	3 9750	1 3250	3 9750

Caso N. 5. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (2).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mieloblasti	Mielociti			Linfociti	Monociti	Istiociti	Normoblasti
				Bas.	Eos.	Neutr.		Bas.	Eos.	Neutr.				
Prima	80	100	202000	2 % 4040	3 % 6060	47 % 94940	10 % 20200	2 % 4040	2 % 4040	26 % 52520	3 % 6060	2 % 4040	3 % 6060	3 % 6060
Dopo 10'	82	95	214000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	88	90	272000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 40'	94	105	290000	1 2900	1 2900	38 110200	12 34800	1 5800	1 2900	36 104400	3 8700	2 5800	4 11600	6 17400
» 60'	90	105	281000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 90'	90	112	258000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 2h	82	105	239000	2 4780	3 7170	45 107550	8 1/2 20315	1 1/2 3585	2 4780	28 66920	3 7170	3 7170	4 9560	5 11950
» 4h	76	93	231000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 6h	80	100	230000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso N. 5. — *Leucemia mieloide cronica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica (3).

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati Bas.	Polinucleati Eos.	Polinucleati Neutr.	Mieloblasti	Mielociti Bas.	Mielociti Eos.	Mielociti Neutr.	Linfociti	Monociti	Istiociti	Normoblasti
Prima	76	110	92000	2 % 1840	2 % 1840	55 % 50600	6 % 5520	—	1 % 920	19 % 17480	7 % 6440	2 % 1840	6 % 5520	3 % 2760
Dopo 10'	76	106	103000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	82	102	108000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 40'	90	110	112000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60'	90	115	121000	—	—	47 56870	6 7260	2 2420	1 1210	24 29040	8 9680	3 3630	9 10890	5 6050
» 90'	94	120	120000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 2h	88	105	115000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 4h	82	105	100000	2 2000	1 1000	57 57000	4 4000	1/2 500	2 2000	20 2000	3 3000	2 1/2 2500	8 8000	4 4000
» 6h	80	110	94000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso VI. — *Linfoadenosi leucemica a tipo prevalentemente splenico.*

P. Ignazio, di anni 54.

Il p. è stato bene fino al gennaio 1927, quando ha cominciato ad avvertire senso di peso all'ipocondrio sinistro accompagnato da debolezza, palpitazione, ambascia anche dopo le piccole fatiche. Da due mesi circa ha tosse secca e dolorosa. Non ha mai avuto sensazione di febbre, non emorragie cutanee e mucose. Entra in Clinica nel maggio 1927.

E. O. — Addome aumentato di volume specie nei quadranti superiori ed a sinistra, non dolente. La milza giunge in basso all'ombellicale trasversa, in alto l'ottusità splenica arriva al 7° spazio sull'ascellare media. Diametro longitudinale misura cm. 23 sull'ascellare media; diametro trasverso 16 cm. Supeficie liscia e consistenza duro fibrosa, il margine anteriore è arrotondato, su di esso si apprezzano due incisure.

Fegato si palpa a 4 cm. dall'arco costale sull'emiclaveare in alto è al 5° spazio. Altezza cm. 16 sulla emiclaveare.

Numerosi gangli grossi fino al volume di mandorle nelle regioni ascellari ed inguinali, un poco più piccoli nelle regioni latero-cervicali, tutti separati, di consistenza duro elastica, spostabili, indolenti.

Esame del sangue: gl. rossi 3.750.000; gl. bianchi 25.000; Hb 52; V. Gl. 0,70; piastrine 320.000; formula leucocitaria pol. neutr. 30 %; eos. 2 %; bas. 0; linfociti piccoli 50 %; grossi linfociti 5 %; monociti 13 %; istiociti 15%; mielociti neut. 4 %. Rare cellule di Rieder e qualche normoblasto metacromatico.

Esame radioscopico dimostra grosse ghiandole perilari, e velato il mediastino anteriore e posteriore con presenza di masse ghiandolari bene visibili anche nelle proiezioni laterali.

Il p. ha praticato due sedute radioterapiche che hanno ridotto il numero di gl. bianchi a 16.800 il giorno della prova adrenalinica. Ciononostante l'aumento iniziale dei leucociti è sufficientemente alto da giustificare l'attributo di « positiva » alla ricerca, poichè dopo 20' i leucociti raggiungono la cifra di 28.000 con una differenza massima di 12.000 cellule. La leucocitosi si cancella tra 20 e 60' subendo poi una seconda oscillazione di circa 4 mila gl. bianchi in più della cifra iniziale.

La forma linfatica ha reagito in tutte le sue caratteristiche morfologiche, l'aumento assoluto dei linfoblasti e dei linfociti è tale da raddoppiare la cifra iniziale di essi (linfoblasti dal 10 al 12 %, dal 1.680 al 3.370; linfociti dal 46 al 54 %, da 7.728 a 15.120).

È caratteristico di questo caso l'aumento assoluto e relativo per tutta la durata della prova dell ecellule irritative tipo Turk; anche i monociti aumentano solo in cifra assoluta da 1008 a 1540.

Si rileva nella seconda ora un leggero aumento relativo ed assoluto a carico dei polinucleati e mielociti neut. che dimostra una debole reazione residuale della serie mieloide.

Anche in questo caso di leucemia a tipo linfatico, la grafica dimostra le azioni dell'adrenalina tra loro indipendenti per intensità e tempo; l'aumento di pressione ad es. si mantiene a lungo al di sopra del valore iniziale (5-10 mm. di Hg.) mentre la leucocitosi è già discesa.

Il p. non ha presentato variazioni apprezzabili del volume splenico nè fenomeni obbiettivi e subbiettivi riferibili alla prova stessa.

Caso N. 6. — *Linfoadenosi leucemica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati			Mielociti			Linfoblasti	Linfociti	Istiociti	Monociti	Cell. di Turk
				Bas.	Eos.	Neutr.	Bas.	Eos.	Neutr.					
Prima	74	105	16800	1 % 168	—	29 % 4872	—	—	3 % 504	10 % 1680	46 % 7728	4 % 672	6 % 1008	1 % 168
Dopo 10'	80	102	20000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 20'	85	108	28000	—	—	21 5880	—	—	1 280	12 3360	54 15120	4 1120	5 ½ 1540	2 ½ 700
» 40'	84	115	24200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60'	88	115	19000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 90'	79	110	21000	½ 105	—	23 4830	—	—	4 ½ 745	9 ½ 1195	51 10710	3 630	5 1050	2 420
» 2h	74	100	20000	1 200	—	28 5600	—	—	5 1000	—	53 10600	4 800	6 1200	3 600
» 4h	74	98	18900	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 6h	76	100	18600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso VII. — *Leucemia acuta.*

B. Antonia, di anni 32.

Nel febbraio 1928 ha presentato piccole ecchimosi degli arti inferiori ed emorragie gengivali spontanee che si sono intensificate in pochi giorni accompagnate da crescente debolezza e da elevazioni termiche massime a 38° nelle ore del mattino. Dopo un mese circa le emorragie cutanee si sono ripetute a poussées, quelle gengivali sono divenute intense e frequenti, la febbre continuo-remittente intorno ai 38°-39°.

Entra in Clinica in condizioni generali gravi.

All'E. O. presenta un colorito pallido della cute, tendente al giallo. Sulla pelle si notano molte macchie ecchimotiche di antica data a preferenza negli arti inferiori e piccole emorragie recenti puntiformi sul tronco e sugli arti superiori. Notevole tumefazione delle labbra con eruzione a tipo erpetico a grandi chiazze vescicolari di conte-

nuto in alcune purulento e nel maggior numero ematico. Gengive bianco-grigie con orletto bluastro da cui si osserva genizio quasi continuo di sangue.

Dolorabilità alla pressione sulle ossa lunghe e specialmente sullo sterno e sulle costole. Nella regione inguinale destra si palpa una grossa linfoghiandola a superficie liscia non aderente ai tessuti vicini, indolente. Altri piccoli gangli nelle regioni laterocervicali con gli stessi caratteri.

Fegato: si palpa appena all'arcata, è dolente e liscio, il limite superiore è al 5° spazio intercostale.

Milza: si palpa un dito dall'arcata costale, il limite superiore è al 7° spazio intercostale sull'emiascellare. Diametro longitudinale 15 cm. Consistenza un poco aumentata dolente.

Esame del sangue: gl. rossi 2.000.000; gl. bianchi 17.000; Hb. 26; vl. gl. 0,50; piastrine 40.000 per mm. Formula leucocitaria: pol. neutr. 8 %; eos. 0; bas. 0; linfociti piccoli 20 %; linfoblasti 45 %; mielociti neut. 22 %; cellule indifferenziate 5 %. Anisocitosi e poichilocitosi: normoblasti 6 %; numerose emazie granulofilamentose.

Si tratta di un caso di leucemia a decorso rapido poichè la morte avvenne dopo circa 3 mesi dall'inizio dei fenomeni acuti in soggetto costituzionalmente tendente a manifestazioni emorragiche (mestruazioni abbondanti, talora epistassi, facilità alle soffusioni sanguigne per minimi traumi, ecc.).

La prova dell'adrenalina praticata in un periodo in cui la p. presentava una leucocitosi di 17.200 elementi ha provocato uno sbalzo assai notevole progressivo fino ad un aumento massimo di 42.000 dopo 40'.

Il periodo di decrescenza è stato lento, poichè alla 6ª ora i leucociti sono ancora 20.000.

Va notato che l'intensità della leucocitosi adrenalinica raggiunse la massima cifra presentata in seguito con lo svolgersi della forma morbosa, infatti durante la settimana che precedette l'esito letale, il numero dei leucociti ascese a 45.000 con un forte aumento percentuale delle forme immature.

La positività della prova va particolarmente segnalata per il fatto che molti AA. ritengono che nelle forme morbose acute, in cui sia da prendere in considerazione una alterazione accentuata del sistema nervoso vegetativo con prevalenza del tono vagale, la linfocitosi adrenalinica venga inibita fino a risultare una prova negativa. Questo dato che si ricollega ad una delle interpretazioni patogenetiche della prova stessa, fu riscontrato appunto dal Frey nel tifo ed in altri casi di leucemia acuta e di setticemia.

Greppi in un caso di tifo osservò invece un aumento deciso dei leucociti secondo un tipo di reazione qualitativa veramente caratteristico.

Nel nostro caso la cifra iniziale venne superata all'incirca di 30.000 unità; l'aumento era dovuto in cifra assoluta relativa a tipici linfoblasti (dal 45 % al 52 %, da 7.740 a 21.630) ed a linfociti (dal 20 % al 27 %, da 3.420 a 11.220) a cellule linfocitoidi (dal 5 % al 7 ½ %, da 860 a 3.525).

I mielociti neutrofili diminuiscono in cifra relativa dal 22 % al 16 %-13 % e risalgono al 20 %; soltanto quando la prova è in piena regressione anche i pol. neutr. passano dall'8 % al 3 % dopo 40' per risalire parallelamente ai mielociti fino al 9 %-10 % dopo 2 ore.

Quindi morfologicamente l'aumento massimo è dovuto a quegli elementi che rappresentano la caratteristica patologica della forma, ed il massimo della leucocitosi corrisponde appunto al massimo delle modificazioni rispetto alla quantità delle cellule immature.

Si è verificata anche qui indipendenza fra i massimi di pressione e di leucocitosi, anzi una prolungata fase negativa della pressione durante lo svolgersi delle variazioni qualitative dei gl. bianchi.

La p. già prima della prova era dispnoica, facilmente emotiva: dopo l'iniezione di adrenalina presentò in più dolori ossei diffusi. La milza era dolente, non ha dimostrato con la prova modificazioni di volume apprezzabili.

La prova di Götsch modificata da Danielopulo, mediante l'inoculazione endovenosa di 1/100 di mmgr. di adrenalina, ha provocato uno sbalzo massimo dopo 20' di 6.800 gl. bianchi.

CASO N. 7. — *Leucemia acuta.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Press. Mx.	Press. Mn.	Leucociti	Polinucleati			Mielociti			Cell. Indif.	Linfoblasti	Linfociti
					Bas.	Eos.	Neutr.	Bas.	Eos.	Neutr.			
Prima	90	120	80	17200	—	—	8 % 1376	—	—	22 % 3784	5 % 860	45 % 7740	20 % 3420
Dopo 10'	94	130	88	23400	—	—	6 1404	—	—	16 3744	6 1404	45 10530	27 6318
» 20'	92	133	100	30000	—	—	5 1500	—	—	18 5400	7 2100	44 13200	25 7500
» 40'	100	115	80	42000	—	—	3 1260	—	—	13 5460	7 ½ 3525	51 ½ 21630	26 12220
» 60'	96	110	75	34300	—	—	4 1372	—	—	13 4459	4 1372	52 17836	27 9561
» 90'	94	110	75	24000	—	—	9 2160	—	—	10 4560	6 1440	42 10800	24 5760
» 2h	88	120	80	21000	—	—	10 ½ 2205	—	—	20 ½ 4305	5 1050	40 8400	25 5040
» 6h	86	120	80	20000	—	—	—	—	—	—	—	—	—

CASO VIII. — *Epatosplenomegalia luetica con reazione eritremica.*

T. Francesco, anni 56.

Nulla di patologico nell'anamnesi famigliare ed in quella remota. Nega assolutamente di aver contratto malattie veneree e di aver avuto manifestazioni luetiche. È stato sempre bene fino al gennaio 1927 quando cominciò a notare in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro un senso di pèso e talora di dolenzia, mentre l'ipocondrio stesso si faceva gradualmente più sporgente. Questi sintomi sono andati progressivamente aumentando fino all'ottobre 1927 quando il p. cominciò ad avere leggere elevazioni febbrili, la sensazione dolorosa all'ipocondrio sinistro si accentuava con irradiazione alla regione lombare dello stesso lato.

Contemporaneamente si stabiliva un notevole dimagramento con pallore della cute ed accentuata debolezza generale. Non ha mai avuto manifestazioni emorragiche.

Ricoverato nella Clinica nel gennaio 1928 non presenta nulla di ragguardevole a carico del torace.

L'addome è aumentato di volume un po' svasato ai lati con discreto reticolo venoso sottocutaneo.

Fegato: arriva in alto al 4° spazio intercostale sull'emiclaveare, in basso deborda due dita dall'arcata, indolente, liscio di consistenza aumentata (altezza mass. cm. 17).

Milza: col margine superiore tocca la 6ª costola sull'ascellare media ed in basso arriva a 3 dita circa sotto l'ombellicale trasversa (altezza massima cm. 27, larghezza cm. 17) è dura poco dolente, a superficie irregolare poichè si palpa nettamente subito all'interno del margine anteriore una sporgenza a forma di cresta allungata in senso verticale rispetto all'organo, a superficie scabrosa.

L'apparato linfatico mostra micropoliadenopatia diffusa.

Esame del sangue: gl. rossi 3.000.000; Hb. 70 al Fleischel; V. Gl. 1,1; gl. bianchi 6800; piastrine 380.000 per mmc. Lieve anisocitosi. Formula leuc.: pol. neutr. 74 %; eos. 2 %; bas. 2 %; linf. 14 %; miel. 3 %; monociti 5 %. Numerosi normoblasti: intensamente basofili al nucleo a tipo embrionale (eritroblasti) 2 %, metacromatici 6 %, ortocromatici 0.

Reazione di Wassermann (ripetutamente praticata) positiva completa.

Si tratta di un caso clinicamente molto interessante, nel quale con una storia muta rispetto alla manifestazione iniziale della lues, ritroviamo all'età di 56 anni una splenomegalia dolente che si accompagna a Reazione di Wassermann positiva completa. La reazione eritremica presentata nel sangue circolante, con tutta probabilità è un sintoma nettamente legato alla splenomegalia, similmente a quanto si può verificare in altre forme infettive e specie alla sindrome descritta da Vaquez nella tubercolosi splenica. Accenno brevemente a conferma della diagnosi e dell'interpretazione del caso, come avendo il p. durante la degenza clinica praticata una terapia antiluetica prevalentemente a base di bioduro di mercurio, la tumefazione splenica si sia ridotta nel suo diametro massimo di 4 cm., la superficie divenuta indolente ed assai meno irregolare.

La prova adrenalinica fu eseguita prima che l'influenza della cura specifica avesse diminuito il volume splenico, modificate le condizioni generali del p. e mutato radicalmente il reperto ematologico. Essa ci dimostra chiaramente la immissione in circolo di quelle cellule, di varia natura, che vengono a moltiplicarsi nella milza. In altri termini come la milza normale determina una prova « positiva » per il suo contributo di linfociti (linfocitosi adrenalinica), come quella in trasformazione leucemica contribuisce con una mielocitosi e mieloblastosi e linfoblastosi adrenalinica di vario grado, così la milza sede di una produzione eritrocitica risponde allo stimolo adrenalinico con l'immissione in circolo ad un tempo degli elementi immaturi della serie rossa in essa contenuti.

Nei diversi casi il comportamento dei linfociti sta a rappresentare un residuo di quello che è la prova normale fino alla sua scomparsa.

L'esame della curva leucocitaria ci dimostra un aumento progressivo di cellule da 6.800 a 19.200 dopo 50', cioè una differenza di 12.400 elementi pari a due volte la cifra iniziale. Il ritorno alla cifra normale si stabilisce lentamente seguendo le fasi della pressione vasale: 4 h. dopo l'inoculazione (sempre a malato digiuno) i leucociti sono ancora 12.000 il che indica ancora una volta la realtà dell'aumento notevole di cellule, non spiegabile con semplici modificazioni transitorie di circolazione.

Tra le variazioni morfologiche, provocate dalla prova, il fatto saliente su cui richiamo l'attenzione, riguarda il comportamento reattivo della serie eritroblastica, le cui variazioni sono state considerate a parte in rapporto alla formula leucocitaria. Le cellule nucleate della serie rossa che erano rappresentate da eritrociti immaturi basofili e metacromatici, subiscono un impulso marcato specialmente quelle a tipo meno differenziato.

L'aumento persiste per tutta la durata della prova ed è massimo col massimo della leucocitosi: gli eritrociti basofili passano dal 2 al 10 % (da 136 a 2920), i metacromatici, oscillando intorno al 6-7 %, passano in cifra assoluta da 408 a 1152.

Nella formula leucocitaria all'aumento dei leucociti hanno partecipato i mielociti neut. ed in parte i linfociti, mentre compaiono delle cellule ordinariamente assenti, quali mieloblasti, linfoblasti, istiociti, ed alcune cellule mononucleate già descritte da vari AA. (Greppi, Galli e Vannucci) in alcune anemie splenomegaliche e denominate talora « monociti ialini » e talora « leucociti leucocitoidi » (Pappenheim) ravvicinandole di più ad elementi immaturi. Tali cellule, da noi osservate in questo caso fino al 5 %, potrebbero riportarsi al tipo dei monociti, da cui se ne differenziano principalmente per il carattere del nucleo che è di aspetto più compatto, simile a quello di alcuni grossi linfociti. Comunque si possano interpretare queste cellule, interessa sopratutto notare come questo sia uno dei casi in cui si dimostrò la possibilità di mobilitare cellule estranee per l'opera dell'adrenalina.

Il p. ha presentato evidenti fenomeni subbiettivi di palpitazione, dolori splenici più accentuati che non negli altri casi e quando tentammo la prova con l'iniezione endovenosa di adrenalina, si dimostrò una curva della pressione fortemente positiva, cui invece corrispose una leggera leucocitosi senza speciali caratteri morfologici. Ripetuta la prova per via sottocutanea a distanza di 6 giorni, previa atropinizzazione del vago, non potemmo riscontrare alcuna influenza di essa sull'intensità della reazione, come già accadde nel caso N. 5.

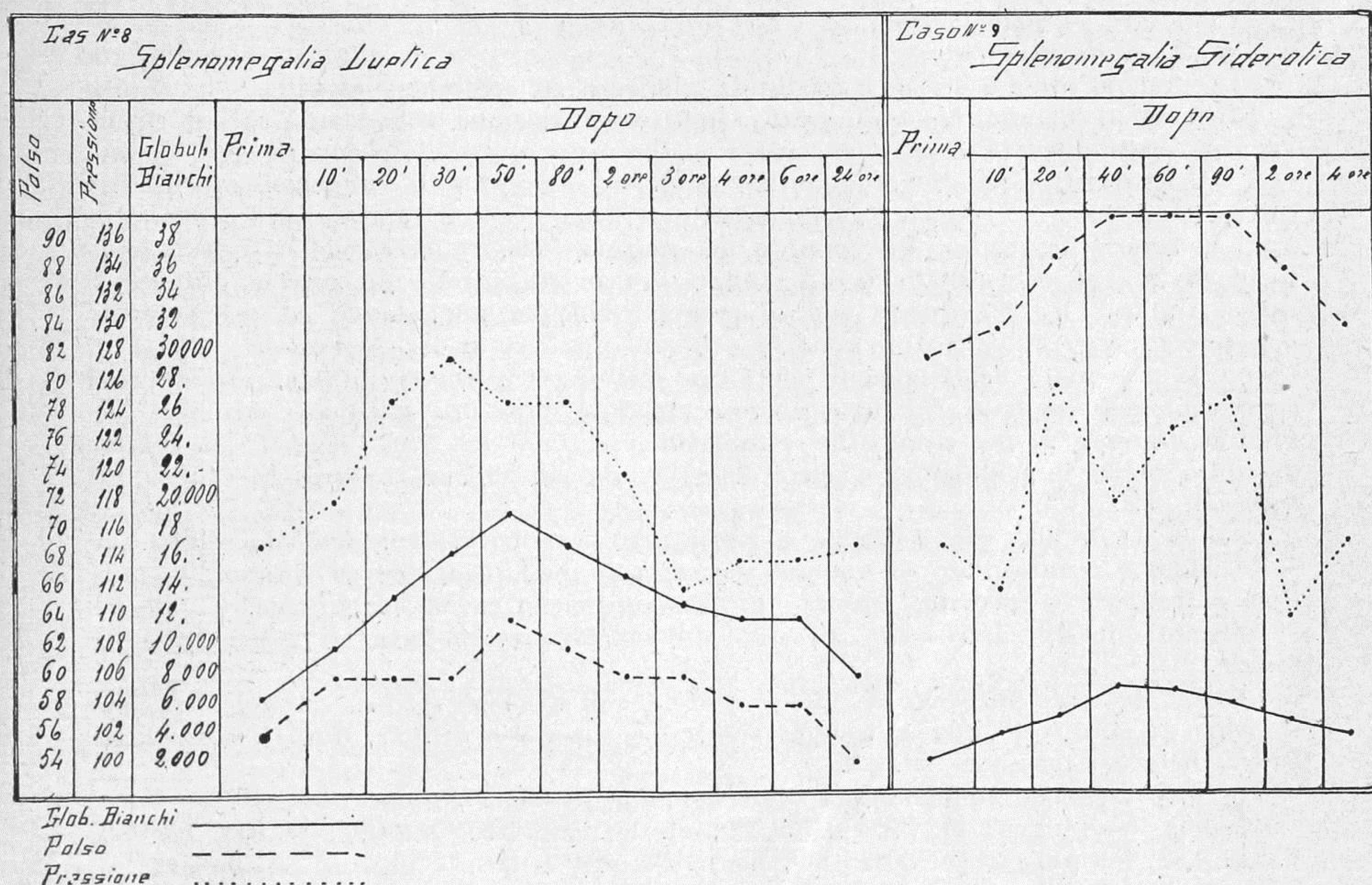


FIG. 5.

CASO N. 8. — *Epatosplenomegalia luetica.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Pressione	Gl. B.	Polinucleati Bas.	Polinucleati Eos.	Polinucleati Neutr.	Mieloblasti	Mielociti — Neutr.	Linfociti	Linfociti Monocitoidi	Monociti	Istiociti	Normoblasti Bas.	Normoblasti Metacr.	Normoblasti Ortocr.
Prima	56	115	6800	2 % 136	2 % 136	74 % 5032	—	3 % 204	14 % 952	—	5 % 340	—	2 % 136	6 % 408	—
Dopo 10'	60	118	10000	3 300	1 100	67 ½ 6750	—	4 400	15 1500	2 200	7 700	½ 50	5 500	6 600	—
» 20'	60	125	13600	4 544	2 272	60 8160	—	5 680	11 1496	5 680	9 1224	4 544	6 816	7 952	—
» 30'	60	128	16800	6 1008	1 168	57 9576	2 336	7 ½ 1260	11 1848	3 504	8 ½ 1428	4 672	6 808	6 808	1 168
» 50'	64	125	19200	4 768	1 192	54 10368	2 384	10 1920	10 1920	2 384	11 2112	6 1152	10 1920	6 1152	3 576
» 80'	62	125	17000	5 850	1 170	56 4870	1 170	13 2210	10 ½ 1785	1 170	10 1700	4 ½ 765	7 1190	5 850	—
» 2h	60	120	15000	5 900	2 300	67 10200	—	9 1350	8 1200	—	3 450	3 450	5 900	6 1050	1 150
» 3h	60	112	13000	3 ½ 455	1 130	69 8970	—	10 1300	10 1300	—	4 520	3 ½ 455	4 520	4 520	—
» 4h	58	114	12000	3 360	1 120	71 8520	—	8 960	11 1321	—	3 360	3 360	5 600	7 840	—
» 6h	58	114	12000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 24h	54	115	8000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caso IX. — *Splenomegalia ad « aree di Gamna ».*

A. S., anni 18.

Un fratello minore del p. è affetto da più anni da epatosplenomegalia.

Dall'età di 15 anni ha cominciato a soffrire di epistassi abbondanti che si ripetevano più volte durante la settimana senza alcuna causa apparente o dopo leggeri traumi.

Tali epistassi, variabili per quantità, richiesero una volta il tamponamento e l'uso corrente di cloruro di calcio; ciononostante si sono ripetute ancora per circa due anni con varia frequenza. Fu appunto nel maggio 1926, in occasione di questi fenomeni emorragici, che visitato da un sanitario gli fu riscontrato un cospicuo tumore di milza. Durante il 1927 questo andava progressivamente aumentando ed era avvertito dal. p. con senso di peso all'ipocondrio e talora con lievi dolori. Nell'ottobre 1927 l'infermo ha presentato dei fenomeni acuti con febbre (41°), vomito biliare, scarsa urina rossa contenente sangue. Questo episodio acuto durò circa una settimana quindi i sintomi si attenuarono per scomparire completamente. Però nei mesi seguenti il tumore di milza andò aumentando considerevolmente per cui chiese ricovero in Clinica nel febbraio 1928.

All' E. O. le alterazioni salienti si riscontrano a carico degli organi addominali.

L'addome è aumentato di volume specialmente nel quadrante di sinistra, la cicatrice ombellicale è spianata; assenza di versamenti nella cavità addominale.

Fegato: in alto arriva alla 5ª costa sull'emiclaveare, in basso si palpa all'arcata costale.

Milza: col polo superiore è alla 5ª costola sull'ascellare media, col polo inferiore si palpa un dito sotto l'ombellicale trasversa. La superficie è liscia, duro fibrosa, indolente. Diametro massimo cm. 22.

Si palpa qualche linfoglandula dura non dolente nella regione ascellare.

Esame del sangue: gl. rossi 4.700.000; gl. bianchi 2200; piastrine 30.000; Hb. 80; V. Gl. 0,80; Formula leucocitaria: pol. neutr. 54; eos. 1; bas. 0; linfociti 36; monociti 5; mielociti 7; istiociti 2.

L'interesse clinico di questo caso è stato ampiamente illustrato in una lezione del prof. Ascoli il quale portò in campo come diagnosi di massima probabilità una micosi della milza (splenomegalia siderotica di Gamna) e la rese oggetto di comunicazione alla Accademia Medica da parte del suo aiuto Ghiron.

La diagnosi formulata è stata confermata dal reperto anatomo-patologico della milza asportata e poi da autopsia.

Praticammo all'inizio della degenza del p. la prova adrenalinica, nell'intento particolare di risalire dall'intensità della linfocitosi provocata al grado di funzionalità splenica o meglio allo stato anatomico dei follicoli linfatici secondo i risultati ottenuti molte volte da Frey.

La prova risultò nettamente « positiva » nonostante che si partisse da una leucopenia iniziale di 2200 leucociti. L'aumento massimo raggiunto è stato di 7200 gl. bianchi dopo 40', ed a 4 ore di distanza i leucociti erano circa ancora 4000. Nella formula si dimostrava una linfocitosi assoluta e relativa abbastanza intensa (da 36 % a 39 % da 792 a 2808).

Considerando la milza, secondo il concetto di Frey, come il principale focolaio di produzione della linfocitosi adrenalinica, si dovrebbe concludere che l'organo non aveva perduto la sua funzionalità linfopoietica e risalendo alla interpretazione dello stesso autore si doveva concludere per l'assenza di una sclerosi follicolare diffusa (fibroadenia).

Il reperto istologico della milza ha dimostrato un organo enormemente tumefatto (Kg. 2 ½), a superficie solcata da vaste fascie di sclerosi, consistente alla palpazione e dura al taglio, con seni splenici dilatati e molto ricchi di sangue. Nelle zone parafollicolari, specialmente in vicinanza dell'arteria centrale del follicolo, si notava una disseminazione di piccoli noduli siderotici di Gandy-Gamna.

In complesso dunque un tessuto sclerotico infiltrato specialmente lungo il decorso delle arterie centrali nel quale i follicoli linfatici erano rappresentati da piccoli residui linfocitari compressi e dissociati dalle emorragie perinodulari e dal tessuto sclerotico stesso.

Si deve quindi pensare che il massimo contributo alla linfocitosi adrenalinica pro-

venisse dal rimanente sistema linfatico e solo in piccolissima parte dalla milza alterata, e con probabilità anche dalle piccole milze succenturiate che furono poi rinvenute intorno al peduncolo splenico indenni da lesioni istologiche.

Si può pensare che le profonde alterazioni del parenchima splenico stabilitesi lentamente in molti anni, abbiano dato tempo ad una funzione vicariante linfopoietica sufficiente a provocare una linfocitosi adrenalinica positiva nonostante la leucopenia.

Richiamo l'attenzione sul fatto che l'osservare una contrazione della milza durante la prova può riuscire d'inganno nell'interpretazione di essa; in questo caso riscontrammo con la misurazione accurata una diminuzione del diametro massimo di essa di cm. 2, ciò che fu poi messo in relazione alla forte replezione di sangue dei seni splenici più che al contributo di spremitura delle cellule in essa contenute. Quindi il tumore di milza contrattile è con tutta probabilità più in rapporto allo stato delle fibre muscolari che presiedono la sua contrazione ed al grado di dilatazione dei seni della polpa rossa.

Di non facile interpretazione si dimostra in questo caso l'aumento assoluto e relativo degli istiociti e dei monociti (rispettivamente da 2 % a 7 % a 9 %, da 44 a 504 a 540 e da 5 % a 9 % a 10 %, cioè da 110 a 576 a 530). L'aumento di queste forme è netto, persistente più a lungo della stessa linfocitosi.

Caso N. 9. — *Splenomegalia di Gamna.* — Prova della leucocitosi adrenalinica.

Tempo	Polso	Pressione	Leucociti	Polinucleati			Mielociti — Neutrof.	Linfociti	Monociti	Istiociti
				Bas.	Eos.	Neutr.				
Prima .	82	115	2200	—	1 % 22	54 % 1188	7 % 154	36 % 792	5 % 110	2 % 44
Dopo 10'	84	112	4000	—	—	49 1960	5 ½ 220	36 ½ 1460	5 200	4 160
» 20'	89	126	5200	—	—	40 2080	6 112	38 1976	9 458	7 369
» 40'	92	118	7200	—	—	42 3024	4 288	39 2808	8 576	7 504
» 10'	92	123	7000	—	—	49 ½ 3465	8 560	27 1890	8 560	7 ½ 525
» 90'	92	125	6000	½ 30	—	52 3120	11 660	17 1020	10 ½ 630	9 540
» 2h	88	110	4800	1 48	—	53 2544	14 672	26 848	10 480	7 336
» 4h	84	115	3900	—	—	—	—	—	—	—

Caso X. — *Morbo di Banti (splenectomizzato da 13 anni).*

A. P., anni 40.

In seguito a diagnosi praticata nel 1916 in un padiglione del Policlinico, fu operata di splenectomia ed il reperto istologico dell'organo asportato dimostrò una diffusa fibroadenia della milza in base alla quale fu confermata la diagnosi di « morbo di Banti ».

Dopo l'atto operativo la p. andò progressivamente migliorando nello stato generale specie le condizioni di sanguificazione e di nutrizione.

Nel febbraio 1927 fu ricoverata in Clinica per sospetta ulcera gastrica.

Il risultato della prova adrenalinica offerse uno speciale interesse di interpretazione. Generalmente gli AA. prendono in considerazione per la « positività » della prova un aumento per lo meno di 5-6000 cellule: orbene in questo caso la leucocitosi crebbe soltanto a 9700 elementi, cioè di 3200 dopo 40'. Però tenuto conto che la cifra iniziale di leucociti era bassa (6500) e che la percentuale degli elementi in aumento fu quasi totalmente a carico dei linfociti (che dal 20 % salirono al 38 %, cioè da 1320 a 3724), questi dati sono sufficienti a significare che l'adrenalina ha spiegata la sua azione « specifica » attribuitale da Frey. Ma questa percentuale di linfociti non può essere che riferita al rimanente sistema linfatico, essendo stata asportata la milza da lungo tempo.

Nel seguente caso distingueremo meglio l'effetto immediato della esclusione della milza sulla linfocitosi adrenalinica, e potremo renderci conto del graduale potere di adattamento del rimanente sistema linfocitario.

Concludendo se numericamente si resta incerti circa l'influenza esercitata dalla milza sulla leucocitosi, morfologicamente si deve parlare di una linfocitosi adrenalinica positiva.

Due altri dati interessanti sono rappresentati dalla azione anaeosinofila intensa provocata dall'adrenalina, come è già stata sostenuta dal Bertelli e Falta e altri AA., e che si è potuto ben mettere in evidenza per la forte percentuale di eosinofili nel sangue dell'ammalata (i polinucleati eos. passano dal 12 % al 5 %, i mielociti eos. dal 4% all'1 % dopo 40').

Ancora una volta si è verificata indipendenza della pressione sul comportamento della prova, poichè essa insieme col polso ha presentato un andamento nettamente paradosso.

Caso XI. — *Ittero emolitico congenito.*

F. Alberto, anni 23.

In questo tipico caso di ittero emolitico congenito e famigliare (ben 5 membri della famiglia presentano come il p. tumore di milza, anemia accentuata, crisi emolitiche, con resistenza globulare diminuita, urobilinuria, ecc.) potemmo seguire il comportamento della prova adrenalinica prima ed a varia distanza da un intervento chirurgico con legatura del peduncolo splenico, secondo una tecnica operatoria invalsa in questi ultimi anni allo scopo di escludere l'azione emocateritica della milza col vantaggio di ovviare in parte alle gravi incognite di un'operazione difficile quale è sempre la splenectomia. È noto che per mezzo della legatura del peduncolo lienale si viene ad abolire la grande circolazione venosa ed arteriosa della milza mentre rimangono in efficienza dei piccoli rami collaterali capsulari i quali sono sufficienti a mantenere la nutrizione dell'organo impedendone la necrosi.

Prima dell'operazione il tumore di milza debordava 4 dita dall'arcata costale ed il polo sup. arrivava alla 7ª costola sull'ascellare anter. (diam. massimo cm. 18); orbene durante la prova oltre a dolori puntori splenici, si provocò una cospicua riduzione della milza di circa 3 cm.; come per la maggior parte dei tumori di milza contrattili, la milza emolitica sovraripiena di sangue si presta ad una contrazione energica delle fibre muscolari della capsula con diminuzione del volume splenico, fuoriuscita del sangue contenuto nei seni della polpa e spremitura di linfociti. Notammo un aumento di gl. bianchi da 8000 a 12.000 dopo 40' con la diferenza di 4200.

Cinque giorni dopo la legatura del peduncolo splenico l'aumento fu da 12.900 a 14.900 dopo 40' con la differenza cioè di 2000.

Dopo 2 mesi dall'intervento l'aumento risultò da 10.000 iniziali a 14.000 dopo 40' a 15.000 dopo 90' con una differenza quindi di 5.000.

La leucocitosi adrenalinica non è stata mai dunque fortemente intensa però l'esclusione della circolazione splenica nonostante una leggera leucocitosi iniziale ha ridotto l'aumento dei gl. bianchi per opera della adrenalina di circa la metà in un primo tempo, mentre in secondo tempo non possiamo più parlare di una « negatività » della prova rispetto ai risultati iniziali.

Morfologicamente l'aumento prevalente fu sempre a carico dei linfociti in cifra assoluta e relativa.

Un certo grado di linfocitosi adrenalinica si provoca adunque anche dopo brusca esclusione del circolo splenico, mentre col tempo il sistema linfatico supplisce all'esclusione della milza, poichè si ritiene che specie le ghiandole emolinfatiche ipertrofizzan-

dosi cancellino la deficienza causata dall'esclusione della milza. Ciò vedemmo appunto a lunga distanza dalla splenectomia nel caso precedente e confermiamo col rapido adattamento di questo caso.

Casi XII-XIII-XIV. — *Leucocitosi infettive.*

Queste altre ricerche di confronto riguardano tre casi nei quali si partiva da una discreta e variamente intensa leucocitosi in soggetti con ascessi polmonari metapneumonici, esse hanno avuto lo scopo di dimostrare l'influenza dell'adrenalina sulle leucocitosi semplici specialmente in raffronto all'intensità ed alla morfologia della reazione che abbiamo visto avere nelle forme leucemiche.

Si deve concludere che benchè il numero iniziale dei leucociti fosse rispettivamente di 12.000-19.000-23.000 elementi, gli aumenti provocati dall'adrenalina non hanno avuto intensità paragonabile a quelli ottenuti nelle leucemie ed hanno raggiunto il massimo nel primo caso in cui si partiva dalla cifra minore, cioè da 12.000 fino a 20.000 gl. bianchi dopo 60', mentre negli altri il rapporto è di 23.000 a 27.000 dopo 40', di 19.400 a 21.350 dopo 40' con una media dunque di circa 5.000 elementi.

Forse ripetendo sistematicamente la ricerca nelle leucocitosi semplici, si potrà confermare se oltre una certa cifra iniziale di leucociti la capacità della prova adrenalinica diminuisca, mentre nelle leucemie spesso, aumenta.

La ricerca morfologica lasciò rilevare un aumento globale leucocitario con sempre evidente reazione linfocitaria.

RIASSUNTO.

In numerosi casi di emopatia, in maggioranza a tipo leucemico, l'A. ha studiato le variazioni della leucocitosi adrenalinica nel corso del trattamento radioterapico.

Il leucemico non trattato risponde di regola con una reazione « positiva » consistente in un notevole aumento numerico dei globuli bianchi accompagnato da mutamenti della formula leucocitaria con spostamento verso le forme immature. Nel corso del trattamento invece tale risposta diviene molto meno notevole fino a potersi considerare come « negativa » relativamente alle speciali condizioni ematiche dei leucemici.

Tale « negatività » della prova è entro certi limiti indipendente dalla cifra assoluta dei leucociti circolanti.

L'interesse pratico di tale risultato consiste in questo: che raggiunta una risposta che si possa considerare, come negativa, di solito ulteriori irradiazioni non procurano più notevoli diminuzioni dei globuli bianchi mentre si viene a stabilire e si accentua sempre più l'anemizzazione del paziente.

L'A. conclude avanzando le ipotesi atte ad interpretare il meccanismo fisiopatologico dei fenomeni osservati.

BIBLIOGRAFIA.

Abl. *Adrenalinwirkung bei Milztumor.* Münch. med. Woch., n. 51, 1914.

Bertelli, Falta u. Schweger. *Ueber die Wechselwirkung der Drusen mit innerer Sekretion, ueber Chemiotaxis.* Zeitschr. f. Klin. Med., 1910, Bd. 71.

Doyon. *Action de la peptone sur la rate.* Soc. de Biologie, 1912, p. 1060.

Dazzi. *Azione dell'adrenalina sul sangue.* Morgagni, 30 aprile 1927, p. 107.

Esposito. *Contrattilità della milza e conseguenti modificazioni ematiche per azione dell'adrenalina.* Giornale di Clin. Medica, 1926.

Ferrata. *Le emopatie.* Milano, 1923.

Frey. *Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz? Untersuchungen an Klinischen Material.* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 3, 416, 1914.

Frey u. Hagemann. *Die Brauchhonkeit der adrenalin Lynphocytose zur Funktionsprüfung der Milze.* Zeitschr. f. Klin. Med., 92, fasc. 4, p. 450.

Frey u. Luzy. *L'adrenalina per la diagnosi funzionale della milza.* Folia Haemat., 1914, t. I, p. 186.

FREY u. TONIETTI. *Der Einfluss d. veget. Nerven auf d. Milz und d. Lymphocyten d. Bluts.* Zeit. f. ges. exper. Med., Bd. 44, 1925.

FRIEDBERG. *Ueber den Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Weibe Blutbild.* Monatsschr. f. Kinderheilk., 18, 432.

GALLI e VANNUCCI. *Splenomegalia linfatica.* Arch. Ital. chir., 1926, vol. 16.

GOJA. *Leucocitosi adrenalinica nelle leucemie.* Presse Médicale, 1922.

GOSIO. *Influenza della radioterapia nelle leucemie sull'esito della leucocitosi adrenalinica.* Atti del XXXIV Congresso di Med. Interna, Roma, 1928.

GRIMM. *Der Einfluss subkutaner Adrenalininiektionen auf das Blutbild gesunder und kranker. Kinder.* Jahrb. f. Kinderheilk., 89, 442, 1919.

GREPPI e CORRIES. *L'importanza della milza nella reaz. leucocitaria all'adrenalina.* Folia Clinica Chim. et Micr., 15-VI-27, vol. II, fasc. III.

OCCHIONI. *Le risultanze del circolo splenico.* Minerva Medica, 1926, n. 35.

HATIEGAN. *Untersuchungen ueber die Adrenalinwirkung auf weiben Blutzellen.* Wien. Klin. Wochenschr., 1917, n. 49.

HESS. *Suprareninwirkung auf das Weisse Blutbild.* Münch. med. Wochenschr., 1921, n. 51.

HITTMAIR. *Das Adrenalinblutbild b. Erkrankung d. Hemopoiet. Org.* Zeit. f. Klin. Med., 95, 1922.

KREUTER. Ztbl. f. chir., 1914; Arch. f. chir., 1915; Zeitschr. exp. Path., 1914.

ID. *Zur Frage der funktionnellen Milzdiagnostik nach Erfahrungen am entmilzten Menschen.* Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., 2, 411, 1914.

NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik,* 1919.

OEHME. *Ueber die diagnostische Verwendung von Adrenalin, besonders bei Milztumoren.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 122, 101, 1917.

PAGNEZ-COSTE-ESCALIER. *Contractilité de la rate.* Presse Médic., 1925, n. 99.

ROVIGHI. *Influenza della temperatura del corpo sulla leucocitosi.* Archivio Italiano di Chimica Medica, 1893.

SANGUINETTI. *Il meccanismo produttore della leucocitosi adren.* Policlinico, Sez. med., 1921.

SCHENK. *Das Blutbild. bei Störungen des vegetativen Nervensystems und seine pharmakologische Beinflussung.* Deutsch. Med. Woch., n. 43, 1920.

ID. *Die Adrenalinworkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziekung zur Milzfunktion,* p. 209 e 279. Med. Klin., n. 11-13, 1920.

ID. *Berkungen zur Arbeit v.* Med. Klin., 1920, n. 32.

SCHITTENHEHM. *Krankh. d. Blutes.* Berlin, 1925.

SCHWENKER u. SCHLECHT. *Ueber den Einfluss sympathiko- und autonomotropersubstanzen auf die eosinophilen Zellen,* p. 377. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 76, 1-2, 1912.

TOURNODE et CHABROL. *La contraction de la rate par excitation du splanchnique relève d'un double mécanisme nerveux et adrénalinique.* Soc. de Biologie, 29 mars 1924, p. 835.

WOLLENBERG. *Wirkt. die pharmatologische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf das Weisse Bluthold?* Zeitschr. f. Klin. Med., 92, p. 249.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXVII Roma, 1° Aprile 1930 Num. 4

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - R. Gosio: *Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici.* — II. - F. Conti: *Contributo al meccanismo dell'iperglicemia alimentare. Influenza dell'innervazione epatica.* — III. - G. Sorge: *Sulle epatiti amebiche.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli.

Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici

per il dott. Renato Gosio.

Tra le splenomegalie febbrili il caso presente occupa un posto di difficile individualizzazione clinica poichè i sintomi principali possono essere comuni a diverse determinate forme morbose e sopratutto perchè nel loro decorso si mostrano estremamente variabili. Di fronte a questa variabilità che pone nell'incertezza, con il corredo delle più opportune indagini di laboratorio ed istologiche collaterali, si può proporre la diagnosi che si precisa nell'evoluzione ematologica ed istologica (studiata a traverso le biopsie) fino al reperto terminale.

L'osservazione dimostra il polimorfismo col quale si possono presentare alcune malattie del sangue che sono state definite « sistemiche » pur potendosi, come nel caso attuale, riscontrare negli organi delle alterazioni che non corrispondono per intensità ed in parte per qualità ai caratteri ematici abituali di questa evoluzione sistematica, onde con un esame « *non sistematico* » od in periodo evolutivo diverso, potrebbero lasciare in dubbio sulla loro reale natura.

Lo studio delle leucosi, che costituiscono l'espressione più antica ed il gruppo fondamentale delle malattie sistemiche, ha attraversato una lunga serie di ricerche cliniche ed anatomo-istologiche che ne hanno modificato la compagine, dapprima limitandone e poi più di recente amplificandone il significato.

Al grande capitolo clinico del Wirchow dal titolo « Sangue bianco e tumore di milza », cui si aggiunse più tardi lo studio istopatologico delle « Leucemie », si era unito, per opera del Conheim, un insieme di forme anatomo-cliniche varie, comprese sotto la denominazione di « pseudo-leucemie ». Da questo gruppo sono venute a separarsi grado a grado malattie clinicamente molto simili, ma nettamente differenziabili per etiologia e struttura istologica. Così ad es. le linfomatosi tubercolari e sifilitiche, le blastomatosi ed in specie la linfogranulomatosi che formava il quoziente più importante di queste linfomatosi non leucemiche. Quando in seguito Ehrlich distinse le forme di leucemia a tipo linfatico ed a tipo midollare, nel capitolo delle pseudoleucemie venne compreso anche il concetto delle mielosi aleucemiche.

Ma, per quanto decisa fosse la classificazione di questi quadri morbosi, pure nella letteratura si ritrova il termine di pseudoleucemia a giustificare forme cliniche molto incerte, sopratutto perchè si dimostrava difficile la diagnosi differenziale in alcune forme infettive acute e subacute che decorrevano con quadro ematologico subleucemico, ed inoltre perchè dalle forme primitive si dovevano distinguere tutte quelle modificazioni del tipo leucemico, specie nella milza, dovute a fenomeni reattivi secondari ad altre malattie.

D'altra parte in molti casi o l'aumento o la percentuale morfologica dei leucociti poteva considerarsi sufficiente a dimostrare l'alterazione leucemica del sangue e se i casi descritti non mettono in dubbio l'entità della linfoadenosi ed anche della mielosi aleucemica, assai più spesso si riscontrano delle forme solo apparentemente aleucemiche, le quali in un dato momento presentano delle *poussées* reattive, talvolta transitorie, ma che in genere portano allo stabilirsi del quadro leucemico in completa evoluzione (Cesa-Bianchi).

Resterebbe ancora da interpretare il significato di alcuni termini quali: leucemie atipiche, preleucemie, subleucemia, che insieme a quello di pseudoleucemia sono stati adoperati a specificare qualche condizione di atipia nel decorso della forma morbosa. Ma oggi che si conosce la variabilità del reperto leucemico, tutti questi termini « che lasciano per lo più riconoscere la possibilità di confronto con le vere leucemie debbono rientrare nel gruppo di queste » (Cesa-Bianchi).

Tuttavia bisogna convenire che esistono epatosplenomegalie primitive nelle quali, pur trovandoci di fronte ad un quadro ematico che devia dal normale, il discernimento clinico, tenuto conto dei due estremi formati dalle leucemie e pseudoleucemie, se dovesse basarsi soltanto sulla valutazione del quadro ematologico, si troverebbe in serie difficoltà diagnostiche nello stabilire prima la natura sistemica del processo, e precisare poi la forma che esso riveste, specialmente dopo che, attraverso una notevole casistica, e con lo studio istologico più minuto del sangue e dei tessuti emopoietici, si è pervenuti alla differenziazione più minuta delle cellule e di conseguenza ai tipi fondamentali di leucemia si sono venuti ad aggiungere altri quadri morbosi sistemici ad essa paragonabili. La leucemia a monociti, le reticulosi e reti-

culo-endoteliosi generalizzate (Aschoff-Schilling), le eritroleucemie e le eritremie ed anche le moderne vedute sull'anemia perniciosa (Ferrata-Di Guglielmo) sono il risultato di questa precisa indagine morfologica che ha amplificato il gruppo delle alterazioni sistemiche del sangue.

Per la apparente molteplice distinzione delle fasi ematiche del caso in esame, di fronte alla unicità dell'alterazione fondamentale di esso, giudico opportuno ricordare i criteri più importanti che illustrano il cammino percorso e portano alla separazione dei quadri ematici delle alterazioni sistemiche di recente individualizzate.

E' recente il concetto di una alterazione primitiva del tessuto eritroblastico che per caratteri istologici ed ematologici può ricondursi al gruppo affine dei processi leucemici, essa è stata indicata da Di Guglielmo col nome di «mielosi eritremica». Questa forma, oggi ben distinta dalla sindrome di poliglobulia con cianosi e tumore di milza tipo Vaquez, (per la quale l'A. pur conservandole col Pappenheim e l'Askanazy il valore di una iperplasia eritroblastica primitiva, propone il titolo qualificativo di « mielosi globale iperplastica semplice » nella quale il sistema eritroblastico, piastrinoblastico e granuloblastico partecipano « soltanto sotto forma di una maggiore estensione di tessuto svolgente un'attività perfettamente normale » mentre mancano tutti quei caratteri ematologici ed istologici capaci di conferirgli l'analogia con le leucemie) si è affermata su di una precisa base istologica.

Risale al 1917 un caso del Di Guglielmo nel quale coesistevano le note morfologiche della leucemia, della piastrinemia e della eritremia, cioè con alterazioni quantitative e qualitative di tutti i componenti ematici. A questo caso di « mielosi globale », in cui però già era notato il concetto di una primitiva alterazione eritroblastica a tipo leucemico, segue nel 1923 una osservazione dello stesso A. riguardante un caso di « *eritremia acuta a tipo pernicioso, o megaloblastica e megalocitica* », nella quale le alterazioni del sistema eritropoietico ed istio-megaloblastico costituiscono l'essenza del quadro morboso.

Numerose attestazioni di mielosi eritroleucemiche, con varia intensità di compartecipazione dei diversi tipi cellulari, noi ritroviamo in seguito per opera di molti AA. (Hirschfeld, Moreschi, Reitano, Ghiron, Musante, Parisius, ecc.), mentre più rari sono i casi nei quali risulta principalmente ed esclusivamente colpito il sistema eritropoietico, così da giustificare il titolo di « eritremie pure » quale è stato loro dato dal Di Guglielmo in altri due casi tipici.

Ad Esposito si deve poi un caso di « *eritremia ipoplastica* » caratterizzata da forte anemia ipocroma con leucopenia e reperto ematico di numerose forme immature della serie rossa (eritroblasti), che sono andate man mano scomparendo dal circolo. La diagnosi veniva posta in seguito a biopsia del midollo osseo femorale che dette le note di una aplasia globale, mentre la puntura della milza dimostrò il predominio di una proliferazione eritroblastica.

Per ultimo, il Fontana con due casi osservati nel 1926 e 1927, pone i termini per l'esistenza di una « *mielosi eritremica pseudoaplastica* » che assomiglia alla mielosi aleucemica, non presentando i segni tipici dell'alterazione del tessuto eritropoietico nel sangue, mentre gli organi emopoietici sono sede di attiva proliferazione eritroblastica riportabile alle lesioni istologiche delle eritremie.

Intanto la individualizzazione del sistema reticolo-endoteliale ha portato nuova luce sulla patogenesi di alcune reazioni ematiche secondarie ed essenziali, ed ha permesso di ricollegare fra loro malattie del sangue prima nettamente distinte quali le due categorie fondamentali interessanti la serie rossa e bianca. Così la concezione moderna dell'anemia perniciosa riporta l'alterazione primitiva ad una proliferazione megaloblastica originatasi per differenzazione emoistioblastica (emoistiosi di Ferrata).

Ancora prima della individualizzazione delle eritroleucemie, i rapporti esistenti fra alcune forme di anemia perniciosa e reazioni del tipo leucemico ad andamento acuto e subacuto, avevano dato conio al termine di « leucanemia » (Leube, Morawitz, Ferrata, Dominici, ecc.), al quale però era assegnato soltanto un valore generico per caratterizzare forme gravi di anemia (spesso con presenza di megaloblasti in circolo) unite a particolare reazione leucocitaria. Oggi questa denominazione può renderci conto di alcune forme sistemiche miste ed anche della possibilità di una reazione autonoma del sistema reticolo endotelio con speciale, molteplice indirizzo.

Nel decorso delle leucemie mieloidi sono anche citati dei casi di associazione di reazioni mieloidi e monocitiche che trovano riscontro nella indagine istologica. Di qui si entra nel capitolo delle « leucemie a monociti » che per il passato ha dato luogo a numerose denominazioni le quali si sono andate poi cancellando, ma che rendono ragione delle tappe percorse nella incerta ed ancora discussa classificazione di questo tipo morboso. Noi ritroviamo i termini: leucemia a cellule giganti, mielolinfemie, leucemie linfoidi divenute mieloidi, leucemia splenocitica, leucemia a monociti atipici, miste, parziali, ecc., ma soltanto dopo che si è stabilita l'autonomia del sistema istio-monocitario (termine adoperato dai francesi che implica diretti rapporti di derivazione), con i monociti reticolari ed endoteliali (Merklen e Wolf) si è fatta strada la nozione del trialismo delle leucemie (Schilling-Rechad-Castellino e Ferrata, Pringel, Merklen e Wolf, ecc.).

Ma se all'emoistioblasto di Ferrata nel significato di cellula R. E. dei tessuti mieloidi e linfoadenoidi, in base alle osservazioni istologiche ed alla classificazione in serie, è riconosciuta una polivalenza di maturazione così da poterlo ritrovare tale, o variamente modificato, in numerose malattie del sangue, ad es. come emoistioblasti circolanti o come mieloblasti, promielociti e mielociti *istioidi* (Ferrata e Franco) nelle leucosi (in cui sono per altro riconoscibili i termini di passaggio all'emocitoblasto - Ferrata - ed al linfoblasto - Gasbarrini) nelle eritremie e nell'anemia perniciosa (nella quale si sono riconosciute le forme di passaggio da queste ai megaloblasti — Castellino, Di Guglielmo) si deve ammettere che in determinate contingenze di reazione di questo sistema polivalente, il trialismo possa rappresentare soltanto una constatazione ematologica transitoria, risultante dalla differenziazione unilaterale nella cellula polivalente. E di più, riportandosi al valore embrionale della cellula connettivale mesenchimatica che è capace di generare eritroblasti, granulociti e linfociti, noi ci rendiamo conto del diverso adattamento funzionale « polimorfo ma reversibile » di essa in condizioni patologiche che la riportino al valore della vita embrionale. Con queste cognizioni fondamentali a giudicare dell'essenza patogenetica di un processo sistemico viene ad assumere notevole rilievo un caso nel quale la compartecipazione dei diversi tipi cellulari, preceduta ed accompagnata da intensa reazione emoistioblastica, lascia seguire con segni di notevole evi-

denza l'istogenesi e l'evoluzione di gruppi di elementi definitivi. Lo stesso riscontro istologico potrà colpire le lesioni in una determinata fase di trasformazione e per ciò fornirci un dato morfologico incompleto. Da ciò risulta che le variazioni del reperto morfologico riscontrabili in uno stesso caso possono riferirsi: o ad un differente rapporto numerico dovuto a maggiore o minore interessamento di una serie di elementi parenchimatosi in quel dato periodo evolutivo, od ai vario ritmo di versamento in circolo delle cellule, od anche è possibile che il reperto possa essere modificato dal grado e dall'indirizzo evolutivo delle cellule polivalenti preparenchimatose colpite dal processo patologico.

Il caso presente dimostra nella sua evoluzione ematologica tre fasi distinte la cui osservazione isolata, pur restando nel campo delle alterazioni sistematiche dell'apparato emopoietico, avrebbe indotto a pensare a forme morbose differenti. Però tali fasi confrontate fra loro attraverso le modificazioni cellulari e sulla base delle indagini biopsiche, permettono di riportarsi ad una alterazione unica, la quale si è manifestata sotto molteplici aspetti. Non chè si tratti di trasformazione di una forma morbosa in un altra o di una forma mista, ma di diversi momenti di uno stesso processo morboso che interessa un tessuto unico, e nell'evoluzione dà tempo a modificazioni in serie dei suoi componenti, fra loro intimamente legate.

Storia clinica. — M. Teodosio, a. 22, contadino, celibe, domiciliato a Petrella Salto (Rieti). Ricoverato in Clinica Medica dal 3-1-1929 al 29-6-1929.

Nell'anamnesi eredo-famigliare del p. non si mettono in evidenza fatti morbosi degni di nota. I genitori sono viventi. Il padre, contadino, non è stato mai seriamente malato, nè presenta disturbi riferibili a malattie croniche e sopratutto negativa è l'anamnesi circa la lues e la tubercolosi in famiglia. La madre ha avuto 11 gravidanze condotte a termine e due aborti di cinque mesi alle due ultime gravidanze. I parti si espletarono regolarmente. Degli 11 figli nati, sei sono viventi e godono ottima salute; gli altri cinque sono morti tutti in tenera età per malattie che non si riesce a precisare.

È nato a termine da parto normale, ha avuto allattamento in parte materno ed in parte mercenario. Normali i primi atti fisiologici. Non ricorda malattie nella prima infanzia ad eccezione, all'età di due anni, di un ittero senza febbre che scomparve in pochi giorni. Dopo due mesi da tale manifestazione, subì una scottatura dovuta ad acqua bollente, al palmo della mano sinistra, comprendente le ultime quattro dita. Fu sottoposto ad un piccolo atto operatorio da cui residuò una estesa cicatrice che impedisce tutt'ora l'estensione ed in parte la flessione delle suddette dita.

Nel 1918 soffrì di una forma influenzale durata circa 9 giorni, guarita senza complicazioni.

Dal 1918 all'agosto del 1928, cioè fino all'età di 21 anno, il nostro ammalato è stato sempre bene ed ha potuto regolarmente attendere alle proprie mansioni. Era apicultore in Abruzzo, in località salubre, montuosa, a circa 600 m. dal livello del mare.

È stato esentato dal servizio militare per la deformità della mano sinistra.

Non ha mai sofferto cefalee, vertigini, dolori osteocopi.

Non ha mai presentato emorragie cutanee, solo dopo l'età di 10 anni cominciò ad avere delle modiche epistassi. Le perdite di sangue erano talvolta ridotte a poche gocce, mentre si sono fatte intense durante il decorso della malattia.

Nega di aver contratto lues ed altre malattie veneree. E' modico bevitore e fumatore.

Nell'agosto 1928, mentre il p. era in stato di benessere, si manifestarono dei fenomeni morbosi acuti che egli riferisce ad una infezione intestinale dovuta a disordine dietetico; essi erano caratterizzati da dolori addominali con scariche diarroiche in numero di due e tre e più nelle 24 ore.

Questi disturbi erano accompagnati da abbattimento generale, anoressia, senza febbre. Non aveva vomito; le feci di consistenza semiliquida, erano miste a muco; non vi notò mai la presenza di sangue.

Tale sintomatologia durò più intensa per circa due mesi, durante i quali i fenomeni intestinali intercalati da brevi periodi di stitichezza si accentuavano con gli strapazzi corporei e dietetici, specialmente ogni qualvolta faceva uso di alimenti piccanti.

Verso la metà di agosto, l'ammalato cominciò a sentirsi debole, con una spossatezza che aumentava di giorno in giorno; impallidiva, ed al principio di settembre si accorgeva di avere « delle ghiandole all'inguine ed all'ascella » che a sua detta erano della grandezza massima di un fagiolo, indolenti.

Questa micropoliadenia fu confermata da un sanitario che prescrisse al malato una cura ricostituente per bocca.

Pertanto nel mese di novembre le sue condizioni si mantennero stazionarie, i disturbi intestinali si attenuarono e si fecero meno frequenti.

Nel dicembre 1928 comparvero delle lievi elevazioni termiche, che insorgevano di sera, precedute da leggero brivido e che cessavano nella notte con sudore, per cui si recò nuovamente dal medico, il quale, oltre alla presenza delle tumefazioni ghiandolari diffuse, riscontrò anche un piccolo tumore di milza. Dalle cure nuovamente istituite non trasse alcun giovamento. Si accentuava il progressivo decadimento delle forze, con dimagramento, pallore progressivo del volto e molesta sensazione all'ipocondrio sinistro, tantochè dopo 15 giorni tornava dal medico, il quale impressionato del rapido aumento di volume del tumore di milza, consigliava al p. il ricovero in Clinica. Viene accolto il 3 gennaio 1929.

Esame obiettivo (4 gennaio 1929). — Condizioni generali di nutrizione deperite, sensorio integro, decubito indifferente. Cute giallo-pallida, secca sollevabile in larghe pliche. Non pigmentazione abnorme. Non edemi. Mucose visibili notevolmente pallide. Normale l'impianto dei capelli. Dentatura completa e sana. Pannicolo adiposo ridotto, ma non in grado accentuato, masse muscolari discretamente sviluppate ipotoniche.

Sistema scheletrico normale. Sulla superficie palmare della mano sinistra notasi una cicatrice retratta per cui le dita sono costrette in posizione di flessione. Lingua umida, non arrossata, leggermente patinosa; gengive leggermente arrossate in corrispondenza dell'impianto dei denti, ma non gementi sangue; nulla a carico dell'arco palatino e del faringe. Nessuna modificazione a carico del collo e della tiroide.

Apparato linfoghiandolare. — Ai lati del collo, alle ascelle, alle regioni inguinali e crurali si palpano gruppi di ghiandole di grandezza variabile da una lente ad un grosso fagiolo. L'epitrocleare di destra ha un volume più rilevante della sinistra. Non sono aderenti ai tessuti circostanti, tutte isolate tra loro, non dolenti, e non deformate di consistenza duro-elastica. Alla palpazione profonda dell'addome non si avvertono tumefazioni nelle regioni iliache.

Torace. — Ben conformato, leggermente svasato, alle basi, angolo epigastrico modicamente acuto, angolo del Louis appena accennato. Spazi intercostali evidenti. Fosse sopra e sottoclavicolari, sopraspinose e sottospinose marcate. Non si notano deformazioni a carico della colonna vertebrale, le scapole sono leggermente alate. Negli atti respiratorî le due metà del torace si espandono bene ed in modo simmetrico. Alla palpazione non punti dolenti. Fremito vocale tattile ben trasmesso su tutto l'àmbito. Non si notano differenze alla percussione comparata. Le basi si fissano a 4 dita dall'angolo della scapola, si espandono entrambi 5 cm. Gli apici sono alla stessa altezza a livello della prominente. All'ascoltazione il tumore vescicolare è di intensità disuguale più aspro alle basi, ma non si ascoltano rantoli nè sfregamenti. L'ascoltazione diretta della voce attraverso il torace non rivela modificazioni.

Apparato circolatorio. — Non bozza cardiaca. Non si palpano fremiti. Evidente pulsazione al giugulo. Itto della punta non visibile e non palpabile; con la percussione la punta del cuore si delimita sotto la 5ª costa un cm. all'interno della mamillare; il margine sinistro al margine sup. della 3ª costola sulla parasternale, alla 4ª costola sull'emiclaveare; il limite destro non deborda dalla marginale della sterno. L'angolo epatocardiaco è retto. La percussione parasternale al 2° e al 3° spazio intercostale non rivela riduzione evidente di suono. All'ascoltazione toni deboli, ma netti su tutti i focolai. Il polso è ritmico, di frequenza un po' aumentata, uguale, di ampiezza normale; pressione arteriosa al Riva Rocci Mx 100 Mn 65.

Addome. — Si presenta tumido, specie nei quadranti di sin., indolente, senza liquido, non reticolo venoso superficiale. Cicatrice ombellicale infossata.

Fegato. — Deborda 4 cm. al di sotto dell'arcata costale, a bordo liscio, poco dolente; il limite sup. è alla 5ª costola sull'emiclaveare. Misura in altezza sull'emiclaveare centimetri 18. E' di consistenza molle, quasi come la parete dell'addome, per cui si rivela

solo con un esame molto accurato. La percussione dell'aia epatica dà in gran parte suono timpanico.

Milza. — Limite sup. alla 7ª costola sull'ascellare media, in basso arriva un dito e mezzo al di sotto dell'ombellicale trasversa. Il margine anteriore oltrepassa a destra di circa 3 dita la linea mediana, si segue cioè oltre il prolungamento della parasternale destra; si avverte l'incisura splenica ad angolo ottuso. La superficie è liscia, solo in vicinanza del bordo anteriore si avverte la presenza di una irregolarità non ben distinta.

Dimensioni: diametro longitudinale cm. 30, larghezza sotto l'arco costale trasversalmente a livello dell'incisura cm. 19.

Sistema nervoso. — Nulla a carico dei nervi cranici. Sensibilità, motilità attiva e passiva normali. Normali i riflessi cutanei e tendinei.

Esame radiologico (29-1-1929) del torace e delle ossa lunghe: negativo.

Esame del sangue (10-1-1929): Hb (Fleischl) 70; Gl. Rossi 3.500.000; Gl. Bianchi 17.200; Valore globulare 1. Lieve poichilocitosi ed anisocitosi, qualche emazia basofila; emazie granulofilamentose, Mx 3 per campo. Formula leucocitaria: miel. neutr. 8; pol. neutr. 10; linfociti 6; monoblasti e cellule monocitoidi 34; emoistioblasti 48.

Resistenza globulare osmotica sulle emazie lavate: Mx 0,34, Md 0,42, Mn 0,46. Coagulazione sulla ferita al 5'. Coagulazione in vitro tra 8' e 16'.

Prova del laccio: debolmente positiva.

Reazione di Wassermann: (5-1-1929) positiva completa (A. Bordet).

Reazione di Kahn: positiva. Sierodiagnosi (5-1-1929), per il tifo, paratifo A, paratifo B, melitense: negativa.

Intradermo e sottodermoreazione per l'echinococco (23-1-1929): intradermoreazione precoce negativa, tardiva negativa. Sottodermoreazione: negativa.

Emocultura (26-I-1929): negativa.

Esame delle feci (20-I e 2-II 1929): sangue assente. Ricerca di uova parassitarie: negativa.

Ricerca del corpo di Bence Jones: negativa.

Esame del fondo dell'occhio dimostra: forte pallore congiuntivale: movimenti oculari N. N. Pupille isocoriche, ben reagenti: visus 10/10 il — P. C.; C. V. = N. N. non scotomi: fundus: una piccola emorragia nella regione paramaculare di O. D., un'altra in via di riassorbimento. Il resto del fundus è N. N.

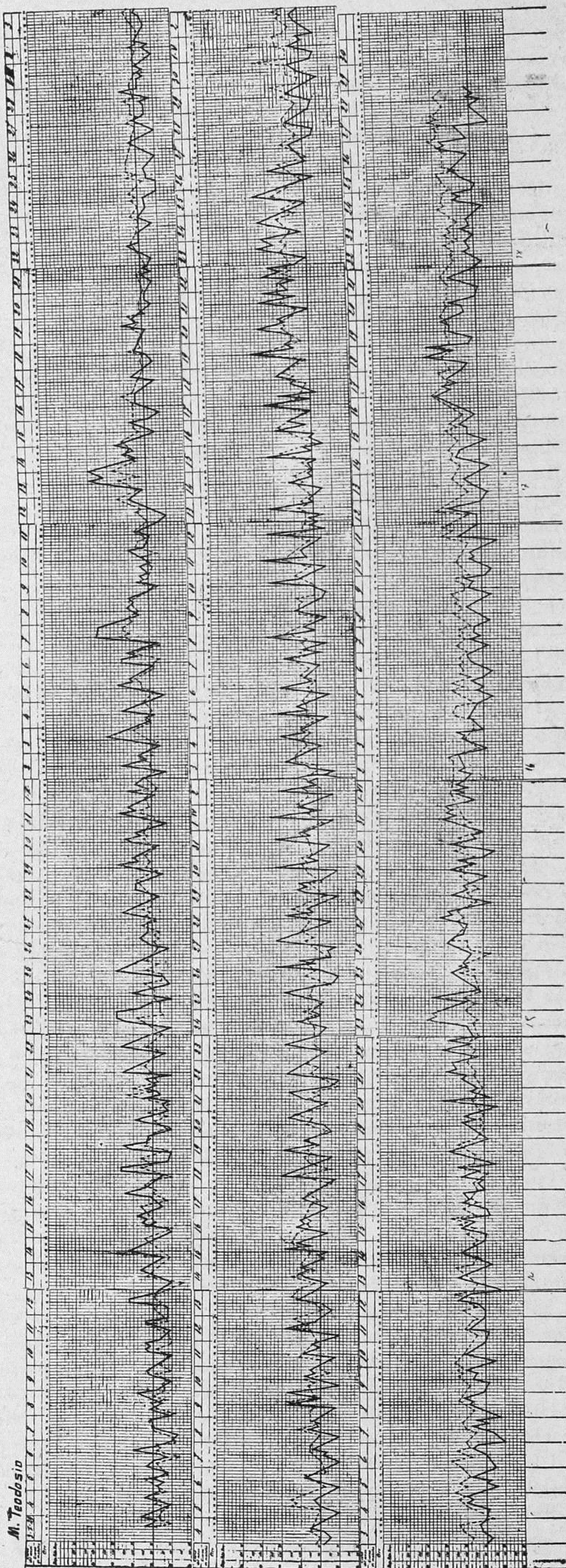
Decorso. — Durante la nostra osservazione, per un periodo complessivo di circa sei mesi dal 3-1-1929 al 29-6-1929, si sono verificate delle ampie oscillazioni dei sintomi principali, e cioè a carico della febbre, della splenomegalia e del reperto ematologico.

Tra i fenomeni generali, il malato accusava soltanto un costante e spiccato senso di debolezza. Non ha avuto per quasi tutto il decorso dolori ossei, articolari o muscolari. L'appetito è stato sempre discreto; l'alvo irregolare con crisi di diarrea. Analizzando l'andamento della malattia osserviamo un primo periodo che va dal giorno 3 al giorno 12 gennaio nel quale la temperatura ha di rado sorpassato 37°, il p. non ha presentato speciali disturbi e non avvertiva neppure sensazione febbrile. In un secondo periodo, dal giorno 12 gennaio al 4 febbraio si presentarono invece delle elevazioni febbrili quotidiane che raggiunsero 38°-38,8°, della durata media di 10-12 ore.

I rialzi termici più elevati erano preceduti da leggero brivido. Polso modicamente frequente, in relazione alla temperatura, ritmico, piccolo, pressione al Riva-Rocci Mx 90, Mn 75. Si ebbe per qualche giorno diarrea, 3-4 scariche, accompagnate da dolori addominali diffusi, più intensi all'ipocondrio sin. nei giorni 7 ed 8, 13 e 14 febbraio in cui l'elevazione termica raggiunse l'insolita altezza di 40°.

Il volume della milza fino al 7 febbraio era rimasto stazionario (diam. longitudinale cm. 34, trasverso cm. 20), l'organo era scarsamente dolente spontaneamente ed alla palpazione, dimostrava più netta sul margine splenico anteriore la presenza di irregolarità a tipo di noduli già avvertite in precedenza. Il volume del fegato permaneva invariato.

Spiccava il colorito pallido, giallognolo della cute e l'anemia delle mucose per cui si tenne in speciale riguardo il ripetersi degli esami ematologici. Noi ritroviamo in tutto questo periodo che i gl. rossi si sono mantenuti intorno a 3.500.000, mentre l'Hb. diminuisce progressivamente fino a portare il valore globulare al di sotto dell'unità. Le cifre dei gl. bianchi oscillavano in un primo tempo fra 18 e 12.000 con delle caratteristiche morfologiche il cui significato descriverò particolarmente in seguito.


M. Teodosio

Ripetute il 12-1-1929 la Reaz. di Wassermann e la Reaz. di Khan risultarono nuovamente positive.

Intanto nella notte del 7 febbraio si verificò un'epistassi molto cospicua che richiese il tamponamento esterno: l'emorragia durata circa un'ora e mezza si è avuta solo dalla narice destra. Dopo l'accesso febbrile più elevato del 6-7 febbraio, accompagnato da dolori addominali acuti, durante il quale si verificò questa abbondante espistassi, l'8 febbraio si constatò una riduzione improvvisa e notevole del diametro splenico; la diminuzione del volume della milza si accentuò nei giorni seguenti specialmente durante la crisi febbrile del 12-13 febbraio anch'essa accompagnata da intensi dolori nell'ipocondrio sin. e da scariche diarroiche. Il 18 febbraio la milza arriva in alto al 7° spazio sull'ascellare media, in basso 2 cm. sopra l'ombellicale trasversa e cm. 27, trasverso cm. 18. E' di consistenza poco aumentata, a superficie uniformemente liscia, indolente.

Il fegato misura in altezza 17 cm. sull'emiclaveare, è liscio di consistenza elastica, indolente.

Dal 15 febbraio ai primi di marzo (terzo periodo) il malato si mantiene pressochè apiretico. La frequenza del polso sorpassa di poco il normale. Egli ha sensazione di sentirsi meglio poichè non avverte più dolori all'ipocondrio, l'alvo si è regolarizzato, ha buon appetito. Cerca di camminare, ma si accorge della sua estrema debolezza, e dopo pochi passi è colto da vertigine ed è costretto a porsi in letto.

Il peso corporeo è salito a kg. 51.500.

In contrasto col senso subbiettivo di miglioramento e colla modificazione dei sintomi obbiettivi, sta il peggioramento dell'anemia, che, dopo l'abbondante epistassi del 7 febbraio ha raggiunto valori elevati. La percentuale emoglobinica risulta nuovamente alta; il valore globulare raggiunge di nuovo l'unità per sorpassarla nell'ulteriore decorso ed avvicinarsi in periodo avanzato a circa il doppio.

Nel comportamento ematologico accanto al progressivo diminuire del numero di globuli bianchi che, dopo brevi oscillazioni, raggiunge le cifre di 5-6-4.000 noi assistiamo ad una intensa reazione della serie rossa, sia nella sua componente eritro-normoblastica, sia con la comparsa di una serie evolutiva megaloblastica. Tale reazione manifestatasi colla iniziale diminuzione dei leucociti raggiunge il suo massimo con la massima leucopenia, mentre la formula leucocitaria subisce una notevole trasformazione. L'esame ematologico del 27 febbraio dimostra: Hb (Fleischl) 50; Gl. rossi 2.400.000; Gl. bianchi 9.200; Piastrine 160.000 per mmc.; Valore globulare 1,4; Anisocitosi intensa con comparsa di megalociti ipercromici. Emazie policrofile e basofile. Formula leucocitaria: Pol. neutr. 5,1%; Pol. eos. 1%; Linfociti 15%; Mononucleati grandi 16%; Emoistioblasti 11%; Mielociti neutr. 6%. Segni di reazione megaloblastica, normoblastica ed eritroblastica (30 eritroblasti; 6 normoblasti; 22 megaloblasti su 100 leucociti).

Resistenza globulare osmotica (sangue *in toto* ed emazie lavate) Mx 0,34, Md 0,44, Mn 0,48.

Resistenza tossica per la ricerca di emolisine nel siero: negativa.

Tempo di emorragie: 5'. Prova del laccio negativa; coagulazione in vitro: 6'-11'.

Reazione di Hijmans Van den Berg: indiretta.

Il 30 febbraio si inizia una serie di iniezioni di bijoduro di mercurio fino all'8 marzo, seguite da somministrazione di sciroppo del Gilbert, in ragione di due cucchiai al giorno, fino al 14 marzo.

La milza il 7 marzo arriva in basso 2 cm. al di sopra dell'ombellicale trasversa, medialmente oltrepassa di 3 cm. la linea mediana, in alto alla 7ª costola sull'emiascellare. Diametro longitudinale cm. 26 trasverso cm. 17.

La riduzione progressiva del numero dei leucociti con segni di reazione eritro-megaloblastica si svolgono al massimo grado in questo periodo (dal 9 marzo al 26 aprile) durante il quale si ripresentano elevazioni termiche, dapprima fino al 25 marzo, meno elevate, precedute da brivido e seguite da sudore.

Si ripete l'emocultura con esito nuovamente negativo.

Il p. è prostrato, si lamenta, è affannato con senso di palpitazione. Sul volto spicca l'intenso pallore giallognolo, è più accentuato lo scoloramento delle mucose e del letto ungueale. Il pannicolo adiposo scarso (il peso del corpo ha raggiunto il giorno 12-3-1929 kg. 47.000), le guance affilate, con peli secchi, le gengive si fanno tumide più intensamente arrossate ai bordi, qualche volta sotto lo stimolo del cibo gemono un po' di sangue.

Il volume della milza, che abbiamo visto il 7 marzo ridotto al diametro massimo di cm. 27 e l'11 marzo di cm. 26 si pone di nuovo in aumento: il 20 marzo l'organo arriva a cm. 2 sotto l'ombellicale trasversa e sorpassa di cm. 6 1/2 la linea mediana, con diametro massimo di cm. 30 trasverso di cm. 24. Sulla superficie antero-laterale presso il bordo anteriore si avverte nuovamente una piccola deformazione rilevata, dolente.

Questo aumento è accompagnato da senso di peso all'ipocondrio sin. e da dolori acuti periodici. Il fegato è di poco cresciuto di volume, il 14-4 deborda 5 cm. dall'arcata costale, in alto è al 4° spazio e misura in altezza cm. 20, liscio, poco dolente, di consistenza quasi molle.

Le linfoglandole hanno mantenuto invece in tutto questo decorso un volume costante che non supera quello di un fagiolo o di una piccola nocciola; sono nelle varie stazioni glandolari più numerose, distinte, liscie, indolenti.

L'alvo presenta di tanto in tanto scariche diarroiche, nelle feci costantemente non si rinviene sangue, è negativa pure la ricerca di parassiti e di uova parassitarie.

Il P. ha proseguito in continuazione della cura antiluetica già istituita col bijoduro e lo sciroppo del Gilbert, una serie di Neosalvarsan, progressiva da 0,15 a 0,60 con dosi ripetute fino al 10 aprile.

Indi sospesa la terapia antiluetica, fu tentata, senza successo, la cura opoterapica a base di fegato semicrudo, ma poichè dopo 12 giorni, non si qualificavano segni benchè minimi di reazione rigenerativa, fu abbandonata. Intanto la reazione di Wassermann il 13 aprile dava esito negativo insieme alla reazione di Khan, in un periodo però nel quale i fenomeni generali si erano aggravati, gli accessi febbrili si mantenevano alti, gli ingorghi glandolari non si erano modificati, la tumefazione della milza aveva mostrato un comportamento vario, ma indipendente con progressivo aumento di volume e con seguente brusca diminuzione. Pertanto, siccome la cura antiluetica era stata già intensa, il trattamento endovenoso era seguito da disturbi, i sintomi generali si erano nuovamente aggravati, venne sospeso il trattamento antiluetico. Vengono praticate iniezioni di cacodilato e glicerofosfati.

Il 27 marzo il tumore splenico è ancora aumentato. Il limite inferiore si fissa quasi alla spina iliaca superiore, a cm. 6 sotto l'ombellicale trasversa, si spinge a destra cm. 7 dalla linea mediana, restando il polo superiore alla 7ª costola: diametro massimo cm. 36, diametro trasverso cm. 25.

Il giorno 28 e 29 nella notte si verificano nuovamente due epistassi abbondanti, da ambedue le narici, ma specie a destra, che richiesero il tamponamento e l'uso protratto di cloruro di calcio e coaguleno

Il 30 marzo si constata che il polo inferiore della milza giunge 4 cm. più in alto del limite precedentemente segnato; il 4 aprile il diametro Mx misura cm. 29, il trasverso cm. 21. L'organo è un poco dolente, non si avverte più la irregolarità del bordo. Il ripetersi di questo fenomeno brusco di riduzione dei diametri splenici in rapporto alle cospicue emorragie ha confermato l'attenzione già rivolta in precedenza a questo fenomeno.

Gli esami ematologici, più volte ripetuti hanno rilevato lo stabilirsi della progressiva leucopenia, con anemia accentuata dalle intense epistassi. Ciascun esame è riportato dettagliatamente nella tabella annessa: fra i più caratteristici riporto quello del 27 aprile: Hb (Fleischl) 24; Gl. bianchi 3.800; Gl. rossi 1.100.000; valore globulare 1,09; Anisocitosi intensa con megalociti ipercromici, poichilocitosi, basofilia e policromatofia. Formula leucocitaria: Pol. neutr. 48%; Linfociti 14%; monucleati grandi 11%; emoistioblasti 9%; mielociti neutr. 17; eos. 1%. Normoblasti 11; eritroblasti 18; megaloblasti 22.

Adunque oltre ad un cambiamento quantitativo dei globuli bianchi, che nello spazio di circa un mese e mezzo sono discesi da circa 18.000 a 3.800, ritroviamo una modificazione della morfologia leucocitaria con ravvicinamento al normale, poichè gli elementi mononucleati a tipo reticolare, prevalenti sull'inizio dell'osservazione (complessivamente l'80%) sono ridotti al 20% mentre si nota un aumento delle cellule in maturazione granulocitica. Accanto a questo cambiamento del quadro leucocitario è caratteristica l'immissione di cellule nucleate della serie rossa in varie fasi di maturazione, dall'eritroblasto basofilo al normoblasto ortocromatico, dal promegaloblasto basofilo al megalòblasto a traverso una serie di elementi che morfologicamente riportano l'origine di questi ultimi all'emoistioblasto.

ESAMI EMATOLOGICI.

Data dell'esame	Hb	Globuli Bianchi	Globuli Rossi	Vl Gl	Piastrine	EMAZIE	FORMULA LEUCOCITARIA											SERIE ROSSA su 100 leucociti		
							Polinucleati			Linfociti	Monoblasti e cellule monocitoidi	Emoistioblasti	Emocitoblasti	Mieloblasti	Elementi del tipo Mielocitico			Normoblasti	Eritroblasti	Megaloblasti
							Neutrofili	Eosinofili	Basofili						Neutrofili	Eosinofili	Basofili	Basofili e Metacromatici		
10/1/29	70	17.200	3.500.000	1	200.000	Poichilocitosi modica; alcuni elementi pallidi piccoli; altri di grandezza normale a sfumatura basofila.	10 %	—	—	6 %	34 %	48 %	—	—	8 %	—	—	—	—	—
14/1/29		16.000																		
16/1/29		14.000																		
19/1/29	60	15.000	3.000.000	1																
24/1/29		12.400																		
24/1/29	48	13 500	2.400.000	1,1	150.000	Poichilocitosi ed anisocitosi.	10 %	—	—	9 %	41 %	36 %	—	—	4 %	—	—	—	—	—
29/1/29	55	12.000	3.330.000	0,84																
2/2/29	50	13.090	3.150.000	0,85																
7/2/29	52	18.000	3.400.000	0,70																
15/2/29		14.500																		
27/2/29	50	9.200	2.400.000	1,04	160.000	Anisocitosi intensa e poichilocitosi; molte emazie policromofile e basofile, presenza di megalociti.	51 %	1 %	—	15 %	16 %	11 %	—	—	6 %	—	—	6	30	22
10/3/29	46	11.200	2.500.000	0,92																
15/3/29	46	10.200	2 500.000	0,92																
1/4/27	48	6 000	2 800.000	0,89																
16/4/29	45	5.000	2.000.000	1																
22/4/29	30	6.000	1.700.000	0,98																
27/4/29	24	3.800	1.100.000	1,09	100 000	Anisocitosi intensa, poichilocitosi, basofilia, numerosi megalociti ipercromici.	48 %	—	—	14 %	11 %	9 %	—	—	17 %	1 %	—	11	18	12
2/5/29	24	4.000	1 000.000	1,20																
15/5/29	35	4.600	980.000	1,90																
30/5/29	30	8.000	900.000	1,66			49 %	—	1 %	14 %	5 %	21 %	—	—	10 %	—	—	2	7	8
10/6/29		16.000																		
17/6/29	20	60 000	860.000	1,17																
19/6/29	29	65 000	1.000.000	1,01		Forte poichilocitosi, meno intensa anisocitosi.	26 %	2 %	6 %	9 %	8 %	4 %	7 %	12 %	21 %	2 %	3 %	2	3	1
28/6/29	20	60.000	700.000	1,42																

Depone per una partecipazione splenica alla produzione eritro-megaloblastica, oltre l'esito della puntura della milza, il fatto che la percentuale di queste cellule nel sangue è stata influenzata in aumento mediante la prova di Frey.

Dopo il 26 aprile assistiamo ad un'altra oscillazione febbrile, che modifica la curva termica imprimendole la caratteristica suddivisione periodica: col succedersi di leggere punte febbrili irregolari, l'andamento prosegue fino al 18 maggio, quindi si ripresenta un gruppo di accessi elevati fra 39° e 39,8° con ritmo meno uniforme fino al 22 giugno. Quindi la reazione febbrile si attenua, le modificazioni della temperatura divengono variabili per intensità e durata, mentre si mantiene una notevole frequenza del polso che tocca costantemente 110-115 pulsazioni, fino all'esito letale.

Riassumendo circa il comportamento della milza, risulta che nello stabilirsi della leucopenia e nello svolgersi della reazione eritroblastica e megaloblastica il volume dell'organo si è dimostrato incostante: è andato dapprima accrescendosi gradualmente (11 marzo: 26 cmc.; 20 marzo: 30 cmc, 27 marzo: 36 cmc.), in seguito alla fine di marzo quando la cifra dei leucociti si manteneva ancora intorno a diecimila si ebbe l'intensa epistassi, cui corrispose la seconda brusca diminuzione del tumore splenico (4 aprile cm. 29 × 21). Il 7 aprile, dopo praticata la puntura splenica, l'organo è molto dolente spontaneamente ed alla palpazione.

Nello spazio di 15 giorni il tumore splenico subisce un nuovo rapido e progressivo impulso: il 15 aprile, scende cm. 6 1/2 sotto l'ombellicale trasversa nella fossa iliaca destra, debordando dalla linea mediana cm. 7; il polo superiore sull'ascellare media è fisso alla 7ª costola (diametro longitudinale cm. 35,5, trasversale cm. 26).

Le misurazioni fatte a partire dalla seconda metà di aprile dimostrano delle modificazioni leggere ma rapide, che, per la loro evidenza e per la fissità del limite superiore della milza, non si potevano imputare ad errori di misurazione e che ritenemmo dovute alla conservata contrattilità dell'organo con variazioni del suo contenuto ematico.

Ad esempio, prima che cessasse il quarto periodo febbrile, il giorno 21 aprile, la misurazione esatta dimostrò il diametro Mx ridotto a cm. 32, ed il trasverso a cm. 24; il 24 ed il 27 aprile il diametro Mx dimostrò rispettivamente cm. 33-34.

Negli ultimi giorni di aprile il malato è, come nel periodo apiretico precedente, alquanto più sollevato, poichè coll'attenuarsi della febbre scompaiono i lievi dolori splenici, i brividi, cessano i fenomeni diarroici, che nel mese di aprile si erano fatti particolarmente intensi.

Il 29 aprile si verifica improvvisamente nella notte epistassi molto abbondante, che richiede nuovamente il tamponamento.

Il 30 aprile, la milza è diminuita di volume: il limite sup. invariato alla 7ª costola, limite inferiore alla ombellicale trasversa; medialmente oltrepassa di 2 cm. la linea ombellico-pubica (diametro longitudinale cm. 27, diametro trasverso cm. 21). Superficie regolare, indolente.

Lo stato di sanguificazione, in seguito a queste emorragie ripetute, procede rapidamente deperendo, con aumento di pallore della cute e delle mucose. Le condizioni generali per altro sono molto scadute (peso corporeo kg. 46,200), alla palpazione si nota un certo grado di succolenza pastosa dei tessuti ed un leggero edema periorbitale. Il malato è profondamente stanco, dispnoico, ha vertigini.

L'esame dell'apparato respiratorio rileva con evidenza una differente intensità del murmure vescicolare anche per brevi tratti di distanza, per cui dall'apice verso la base è successivamente più aspro in singole zone. Non rumori accessori, non sfregamenti pleurici; il p. non ha tosse, nè espettorato. L'esame radiologico dei polmoni risulta negativo.

La leucocitosi si mantiene intorno ad 8.000 con lievi oscillazioni della formula leucocitaria, mentre viene scomparendo la reazione a carico della serie rossa.

L'esame del sangue del 30-5-1929 dimostra: Hb (Fleischl) 30; Gl. bianchi 8.000; Gl. rossi 900.000; Vl. globulare 1,66; Formula: Pol. neutr. 49; Eos. 0; Bas. 1; Linfociti 14; Monoblasti 5; Emoistioblasti 21; Mieloblasti neutr. 10 (Megaloblasti 8; Eritroblasti 7; Normoblasti 2 su 100 leucociti).

Continua una ulteriore diminuzione del volume splenico: 18 maggio misura cm. 24×19 (massima diminuzione riscontrata nel decorso della malattia).

Lo stato del fegato invece è di poco variato: debordamento dall'arco cm. 4; sempre poco dolente, di consistenza non aumentata.

Il volume delle linfoghiandole è poco modificato rispetto alla descrizione iniziale: esse divengono però più numerose in ciascuna stazione; sono nette le catene gangliari del collo, le ghiandole sottomascellari e sopraclaveari, evidenti le epitrocleari. Soltanto nel periodo terminale subiscono un'apprezzabile aumento, divengono dolenti ed alcune raggiungono rapidamente dimensioni di una piccola noce, sempre in apparenza distinte fra loro e dai tessuti vicini.

Sulla fine del maggio, col riaccendersi della temperatura, le condizioni dell'ammalato sono molto gravi. L'anemia è intensa, sostenuta dal ripetersi di leggere epistassi a stillicidio quasi continuo, i giorni 1, 3, 15, 24 e 26 giugno talvolta così ostinate da richiedere permanentemente tamponamento, l'uso di coaguleno e di cloruro di calcio.

Sui primi di giugno compaiono anche edemi agli arti inferiori ed alle palpebre.

L'esame delle urine dimostra: colorito giallo-arancio, aspetto leggermente torbido, reazione acida, albumina 3‰, peso specifico 1012, glucosio assente, acetone assente, indacano +, urea 14,16‰, urubilina assente, pigmenti biliari assenti, sangue assente. Sedimento: discreto numero di cellule delle ultime vie urinarie, pochi leucociti, abbondanti fosfati amorfi.

Contemporaneamente accusa dolori piuttosto acuti alle ossa lunghe, in vicinanza delle articolazioni, per le quali vengono praticati vari esami radiologici, con esito sempre negativo. Questi dolori ossei puntori si presentano poi irregolarmente, con varia intensità.

L'esame del fondo dell'occhio ha rilevato (15-6-1929): oculomozione normale, pupille isoriche, reazioni pupillari buone. Fundus oculi: o. d. papilla normale, retina peripapillare di aspetto biancastro, leggermente sollevata, con qualche punto entro l'ambito di questa zona biancastra, edema retinico, i vasi appaiono velati. Nell'o. s. si nota una piccola chiazzetta emorragica retinica, che però non presenta i caratteri particolari delle emorragie dei leucemici.

Reazione di Wassermann (15-6-1929) negativa.

Pertanto nell'ultimo mese di malattia, insieme all'aggravarsi dei fenomeni generali e dell'anemia, accentuata dalle perdite di sangue, i dati più importanti sono rappresentati dal ripetersi dei disturbi gastro intestinali, dal lento accrescersi del volume splenico fino a raggiungere nuovamente un diametro longitudinale di cm. 31 e trasverso di cm. 25 (15-6-1929), durante quasi tutto il decorso stazionarie, e da una terza variazione fondamentale nel comportamento ematologico, poichè tra l'esame del 30 maggio e quello del 17 giugno osserviamo uno sbalzo dei gl. bianchi da 8.000 a 60.000 con modificazioni morfologiche a tipo leucemico. L'esame ematologico del 19-6-1929 dimostra Hb 29; gl. bianchi 65.000; Gl. rossi 1.000.000; Vl. globulare 1,01; Piastrine 120.000; Pol. neutr. 26 %; Eos. 2; Bas. 6; Linfociti 9; Emoistioblasti 4; Mononucleati grandi 8; Cellule del tipo emocitoblastico 7; del tipo mieloblastico 12. Mielociti neutr. 21; Mielociti bas. 3; Eos 2. (Normoblasti 2; Eritroblasti 3; Megaloblasti 1); Anisocitosi con macrocitosi e megalocitosi meno accentuata, poichilocitosi intensa.

Il 26-6 il diametro longitudinale della milza misura cm. 35, il trasverso 22, il limite sup. rimane fisso alla 7ª costola.

L'ammalato muore il 28 giugno 1929, a circa 10 mesi dall'inizio dei primi sintomi morbosi ed in 176ª giornata di degenza clinica in stato di grave anemia, e di inanizione, in costante lucidità di mente, con segni di un processo broncopolmonare sinistro.

Reperti di Biopsie. — 1) (data 2-2-1929). L'esame microscopico di una ghiandola cervicale dimostra una modificazione considerevole della sostanza corticale e della sostanza midollare. Al di sotto della capsula inalterata non si vedono follicoli corticali che eccezionalmente: appaiono invece cordoni midollari a sede intermediaria con uno stroma poco aumentato. Nello stroma si distinguono elementi del reticolo in accumulo con scomparsa quasi completa di elementi linfoidi. Gli elementi del reticolo si distinguono per un ampio protoplasma chiaro e per il nucleo di cui è ben distinta la membrana nucleare, la porzione acromatica e cromatica; alcuni presentano nucleoli, altri il nucleo picnotico.

È manifesto il reticolo fibrillare tra i cordoni midollari; in alcuni tratti esso si presenta in aumento. I seni intermediari presentano modico aumento delle cellule endoteliali della parete e infiltrazione di linfociti. Non si notano elementi eosinofili nè plasmacellulari, non si trovano figure di carocinesi.

Conclusione: si osserva una alterazione di struttura della glandola data dalla sostituzione dei follicoli, probabilmente per atrofia, con elementi mononucleati piuttosto grandi con nucleo poco ricco di cromatina, ma ben disegnato nel dettaglio (come risulta dagli strisci) non del tipo linfoblastico, anche perchè manca lo spazio chiaro che lo separa dal protoplasma; d'altra parte mancano gli elementi distintivi per poterli considerare come emocitoblasti, però sono certamente elementi poco differenziati. Vi è considerevole iperplasia delle cellule e delle fibrille del reticolo. È esclusa ogni formazione blastomatosa, sia sarcomatosa che linfoblastomatosa. La diagnosi differenziale verte fra pseudoleucemia e linfoadenite iperplastica cronica a grosse cellule.

2) (aprile 1929). L'esame di un gruppo di ghiandole estirpate dimostrano notevolissime alterazioni più che nelle ghiandole stesse, nella capsula di ciascuna ghiandola e nei tramezzi che la separano. Il grasso periglandolare è infiltrato e sostituito quasi completamente da un tessuto nel quale spicca un reticolo fibrillare ed una serie di elementi del tipo istiocitario e mielocitico.

L'infiltrazione si diffonde anche al connettivo della capsula e notevolmente alla periferia dei vasi sanguigni. Nei tramezzi connettivali che separano i noduli linfoidi l'infiltrazione degli elementi menzionati è diffusissima e si può dire che tutte le fessure del connettivo sono occupate dagli elementi con le caratteristiche descritte.

Le ghiandole inoltre sono molto modificate nella loro struttura; i follicoli iperplastici a grosse cellule come pure i cordoni intermediari; i seni intermediari appaiono ancora evidenti.

Nei follicoli l'accumulo di elementi è molto caratteristico, però paragonando le alterazioni della ghiandola con quelle del connettivo interposto, si può dire che in ragione predominino le alterazioni nel connettivo interposto e specialmente quello perivasale.

Puntura della milza (27-4-1929). — L'esame microscopico della polpa dimostra:

1) Emazie di varie dimensioni, molto deformate.

2) Eritroblasti basofili e qualche elemento e tipo promegaloblastico e megaloblastico.

3) Leucociti dei seguenti tipi:

a) scarsi polinucleati con citoplasma granuloso degli elementi acidofili. Le granulazioni non sono bene differenziate, indicano deviazione a sinistra della formula di Arnhet;

b) nuclei numerosi di elementi del reticolo;

c) linfociti tipici;

d) mononucleati grandi con nucleo caratterizzato da insenatura ed elementi più grossi, con due nuclei e presenza di nucleoli, taluni con scarse granulazioni azzurrofile;

f) qualche elemento basofilo, senza granulazioni e nucleo reticolato.

Elementi caratteristici di Sternberg, cellule giganti e plasmacellule sono mancanti. Non si rinvengono elementi meno differenziati della serie mieloide. La diagnosi istologica esclude il linfogranuloma maligno, la trasformazione mieloide delle leucosi tipiche od esclusivamente eritroblastica diffusa.

Non è esclusa la possibilità di una milza altrimenti infiammatoria od emolitica.

Reperto d'autopsia (30 giugno 1929). — Cadavere di soggetto denutrito, anemico. Micropoliadenia diffusa. Ghiandole linfatiche esterne (ascellari, crurali, inguinali), poco ma nettamente ingrossate fino ad una grossa nocciola, isolate, le ascellari ad esempio, sono sporgenti visibilmente sotto la cute, ma non confluenti fra loro.

Lo stesso può dirsi di tutte le linfoghiandole interne, viscerali, mesenteriche retroperitoneali, dell'ilo della milza, dell'ilo del fegato, retrobronchiali; hanno dimensioni uguali a quelle esterne, cioè modicamente ingrossate e si mantengono isolate l'una dall'altra.

All'apertura della gabbia toracica aderenza del pericardio allo sterno.

Altezza del diaframma al 4° spazio a destra, a sinistra al 3° spazio.

Polmone. — Deposizione fibrinosa del lobo inferiore del polmone sinistro, con focolai di polmonite ipostatica nella regione più declive. Enfisema diffuso. A destra pleuropolmonite fibrinosa (epatizzazione rosso-grigia).

Cuore. — Si notano piccole emorragie sottopericardiche. Aspetto del cuore, pallido, flaccido. Al taglio cor tigratum, prevalentemente nei muscoli papillari e nel ventricolo sinistro. Peso kg. 0,300.

Fegato. — Aumentato di volume, peso kg. 2.250. Capsula sottile, trasparente attraverso alla quale appare manifesto il disegno dei lobuli per degenerazione grassa centrale dei lobuli. Alla superficie di taglio si nota pure evidente il disegno dei lobuli con degenerazione grassa della parte centrale. Tale disegno è determinato dalla presenza di numerose piccole zone di colorito grigio giallastro in ognuna delle quali si nota un piccolo pertugio, e di altre zone della grandezza di una capocchia di spillo che appaiono un poco rilevate sulla superficie del taglio. A tali zone si alternano zone di colorito cianotico con tenui strie biancastre depresse.

Milza. — Assai grossa, kg. 2.210, con i caratteri di una milza leucemica. Presenza di tre piccole milze succenturiate, due delle quali appaiono sul margine splenico anteriore ai lati dell'incisura splenica. Margini arrotondati, consistenza aumentata, capsula modicamente ispessita in toto; sulla superficie non si avvertono cicatrici e deformazioni. Sotto la capsula si nota qualche emorragia a forma di petecchia della grandezza di una testa di spillo. Al taglio struttura normale, non riconoscibile, mentre il parenchima si presenta di aspetto variegato, con aree estese di color grigio rosa, specie vicino all'ilo, le parti periferiche sono di color rosso cupo. Non si distinguono follicoli. Sistema di setti appena visibili sotto la capsula. La vena splenica non è per tutta la sua lunghezza obliterata, da alcuna alterazione flebitica delle pareti, nemmeno a livello delle sue divisioni intraspleniche.

Reni. — Con pallore intenso e corticale un poco rigonfi. I glomeruli si rilevano come noduli grigiastri poco sporgenti sulla superficie di taglio, peso kg. 0,335.

Cistifellea. — Contenente bile, verde-scura densa. Ispessimento biancastro della grandezza di una lenticchia.

Intestino. — Nulla di notevole. Dalla papilla di Vater con la spremitura fuoriesce bile, densa, e filante. Lieve iperemia dei follicoli del grasso.

Pancreas. — Poco aumentato, di aspetto e consistenza normale.

Diagnosi anatomo-microscopica: tumore di milza e di fegato, modica tumefazione di tutte le linfoghiandole, degenerazione grassa del cuore, noduli di broncopolmonite del polmone sinistro.

Risultati dell'esame microscopico. — *Linfoghiandole.* — L'esame microscopico di una linfoghiandola inguinale dimostra: capsula notevolmente ispessita ed infiltrata di elementi linfoidi in alcuni tratti, come pure lo è il grasso pericapsulare, il seno marginale presenta reticolo ben evidente, endoteli in parte caduti e linfociti scarsi.

I follicoli linfatici corticali sono in parte iperplastici, in alcuni di essi si riconosce nettamente la parte centrale e la parte periferica, però tanto nella parte centrale che nella parte periferica gli elementi predominanti sono i linfociti; bene visibili appaiono le cellule del reticolo che si distinguono per il citoplasma lievemente eosinofilo e con diramazioni e prolungamenti, ed il nucleo povero di cromatina talora bilobato; le fibre del reticolo sono in qualche punto aumentate, gli endoteli vasali decorrenti nel follicolo sono piuttosto ingrossati, non si osserva traccia di fagocitosi negli elementi del reticolo. I seni intermediari appaiono notevolmente dilatati e contengono scarsissimi elementi, i cordoni intermediari sono anch'essi iperplastici però il reticolo fibrillare è notevolmente ispessito. Si notano inoltre con una certa frequenza cellule fusate tra le fibrille reticolari. Richiama l'attenzione l'ispessimento del reticolo fibrillare costituito da maglie poligonali con fibrille molto ben individuate, talvolta da fasci di fibre riuniti come nelle fibre a graticcio. Non si osserva mai fibroadenia. In conclusione perciò nelle ghiandole linfatiche si nota iperplasia della corticale e specie dei follicoli ed iperplasia del reticolo nella sostanza midollare. L'iperplasia giustifica l'aumento di volume di dette ghiandole.

Milza. — È sede di notevolissime alterazioni della capsula, dei follicoli e sopratutto della polpa.

La capsula è ispessita, i follicoli atrofici in massima parte, i seni della polpa ben visibili, ma ristretti, i cordoni della polpa notevolmente aumentati. L'ispessimento della capsula è dovuto a neoformazione di connettivo. I follicoli dimostrano i seguenti tipi:

1) follicoli poco sviluppati con arteria eccentrica inalterata ed emosiderosi delle cellule del reticolo, contenenti notevole quantità di pigmento giallo ocra in granuli di varia grandezza. Fibrille del reticolo ispessite. Alla periferia del follicolo infiltrati emorragici recenti per cui accumuli di globuli rossi si trovano tra le maglie del reticolo notevolmente ingrandite; queste contengono anche elementi cellulari che nel protoplasma presentano pigmento scuro in granuli fini od in aghi. Detto pigmento rassomiglia al pigmento biliare. Le cellule che lo contengono sono per lo più rigonfie con nucleo ben evidente. Nell'arteria centrale del follicolo l'endotelio è rigonfio e desquamato;

2) in un secondo tipo le alterazioni del follicolo sia per il contenuto di elementi linfocitari che del reticolo, sono molto minori però alla periferia di esso, in luogo dell'infiltrazione emorragica, si riscontra un ispessimento considerevole del reticolo che viene ad essere costituito da fasci di fibrille grosse, riunite come nelle Gitterfasen, che contengono nelle maglie della rete globuli rossi, numerosi elementi del tipo istiocitario, residui linfocitari ed elementi del tipo fibrocitico; non si riscontrano mai figure di cariocinesi. Si osservano giovani elementi del reticolo che si spingono dalla periferia verso il centro del follicolo sostituendovi gli elementi. I seni della polpa notevolmente ristretti per l'aumento del reticolo, mostrano anche lo endotelio rigonfio ed uno scarsissimo contenuto. Ombre di globuli rossi si osservano anche nelle maglie del reticolo intorno a questi follicoli;

3) gli elementi follicolari sono inclusi fra le trabecole e circondati da polpa con ampi seni, di cui sono nettamente visibili gli elementi bastoniformi, e che contengono linfociti e scarsi globuli rossi.

Nei cordoni di Billroth numerosi globuli rossi in ombre, rete fibrillare, non ispessita e cellule del reticolo del tipo di elementi giovani.

Nella polpa in generale domina, per estesi tratti, il carattere della milza emolitica, con forte accumulo di globuli rossi nei cordoni di Billroth con aumento considerevole delle cellule del reticolo e in altri tratti il carattere della fibroadenia. Fibroadenia la quale a differenza della malattia di Banti, non si riscontra mai o solo eccezionalmente nei follicoli.

Si riscontrano eccezionalmente elementi eosinofili nella polpa, mai cellule giganti.

Globuli rossi nucleati del tipo megaloblastico si osservano talora nella milza. Si notano pure nei cordoni di Billroth forme plasmocellulari. In conclusione i caratteri della milza si possono riassumere così rappresentati: 1) atrofia del follicolo abbastanza notevole ed emorragie perifollicolari; 2) polpa con segni di considerevolissima emolisi e con fibroadenia estesa. Seni atrofici nei tratti con fibroadenia, conservati, con tipici endoteli e con tipico contenuto nei tratti ove il reticolo è ispessito. Focolai mieloidi assenti.

Ispessimento considerevole della capsula, non corrispondente delle trabecole.

Formazione di pigmento ematico nei follicoli, piccole emorragie extrafollicolari. Milza emolitica a carattere cronico ed acuto.

Fegato. — Nel fegato si incontrano numerosi noduli nell'interno dei lobuli e negli spazi interacinosi con tutte le caratteristiche del gruppo delle leucosi. Non si rinvengono invece nella rete mirabile venosa accumuli di linfociti diffusamente come nelle malattie leucemiche, però in alcuni tratti la rete mirabile venosa contiene gruppi di elementi linfoidi e mieloidi come nelle forme leucemiche con scarso reperto.

Numerosi lobuli del fegato hanno subìto il processo di degenerazione grassa e di infiltrazione. I focolai mieloidi che si ritrovanò nell'interno del lobulo epatico sono costituiti da capillari sanguigni, da globuli rossi maturi, da grossi elementi del tipo dei leucociti a nucleo polimorfo, da altri del tipo emocitoblastico, da globuli rossi nucleati e da linfociti in scarso numero, disposti in un reticolo come nel midollo osseo.

Negli spazi interlobulari gli stessi elementi si trovano disposti in uno speciale reticolo in prossimità dei vasi biliari.

Non vi è dubbio perciò che formazioni mieloidi costituite dagli elementi suddetti ed anche da mielociti eosinofili, per quanto scarsi, caratterizzino la natura del processo.

Midollo osseo. — Nei preparati per striscio di midollo osseo costale si rinviene una forte percentuale di cellule a tipo uniforme, sia per grandezza che per aspetto morfologico. Sono elementi di media grandezza per lo più rotondeggianti, con nucleo rotondo od allungato pallido, a reticolo cromatinico, fine, granuloso, appena evidente, la maggior parte con evidenti nucleoli (da 1 a 3), anche il contorno nucleare è per quasi tutti questi elementi regolarmente tondeggiante. Il protoplasma non è abbondante, ma ben evidente, lievemente basofilo, privo di granulazioni, qualcuno ne contiene scarse azzurrofile. Anche nello striscio tali elementi si rinvengono ravvicinati in gruppi compatti (6-12).

Tra la maggioranza del tipo descritto si rinvengono quelli caratteristici del midollo, sparsi in quantità scarsa e rappresentanti l'aspetto normale della serie granulocitica ed eritroblastica: mielociti in varia fase di maturazione con granulazioni neutrofile, basofile ed eosinofile, rarissimi polinucleati. Megacariociti molto scarsi.

In sostanza l'enorme prevalenza di elementi sembrano riportabili ai mononucleati del tipo reticolare probabilmente modificati in uno stadio evolutivo particolare.

Rene. — Infiltrati spiccati si riscontrano nella sostanza corticale del rene e precisamente nella *cortex corticis* ed anche tra i tubuli. Gli infiltrati sono costituiti dagli stessi elementi a prima vista linfoidi, ma, più accuratamente esaminati misti (istioidi e mieloidi che si riscontrano anche numerosissimi in alcuni capillari sanguigni dei tubuli). Infiltrati perivasali sono frequenti.

Pancreas. — Non si vedono alterazioni nella porzione secernente nè degli isolotti di Langherans, nè nei gangli nervosi che si rinvengono nel pancreas.

Intestino. — Nel grande intestino non si osserva iperplasia considerevole dell'apparato linfatico della mucosa. I fini vasi della sottomucosa presentano ricco contenuto di elementi simili a quelli già descritti.

Muscolo cardiaco. — Degenerazione grassa delle fibre, senza infiltrazione cellulare.



Prima di prospettare le possibilità diagnostiche risultante dallo studio complessivo dello stato morboso e di giungere alla valutazione ematologica della forma, credo opportuno per gli speciali caratteri evolutivi del caso, prendere in considerazione isolatamente i sintomi più importanti, specialmente per ciò che riguarda il decorso di ciascuno di essi.

Noi ci troviamo di fronte ad una splenomegalia febbrile a sintomatologia acuta, per quanto il decorso sia durato complessivamente circa sei mesi. Emergono in questo quadro morboso fra i sintomi principali: il tipo febbrile, l'anemia progressiva con speciale e variabile reazione della serie eritro-megaloblastica e leucocitaria, lo stato del sistema emolinfatico, caratterizzato dal comportamento variabile del tumore di milza, rispetto a quello pressochè costante delle ghiandole linfatiche accessibili all'esame clinico.

Tra i sintomi comuni a numerosi quadri splenomegalici, vanno ricordati i fatti emorragici, con ripetute ed intense epistassi, ed i disturbi a carico dell'apparato digerente caratterizzati da periodiche crisi diarroiche.

Rimarcabile nel susseguirsi di questi sintomi, una variazione di intensità e di modalità che costituisce una delle caratteristiche più salienti del quadro clinico.

Il comportamento della febbre è stato minutamente descritto con la diaria clinica, non ritorneremo quindi nell'esame analitico di essa: si può concludere che presenta caratteri di « intermittenza » con gruppi periodici di elevazioni termiche. Durante un periodo febbrile l'intermittenza è quotidiana, l'elevazione, non costantemente preceduta da leggero brivido, dura 8-10 ore

in media, raggiungendo un massimo di 38°-39°, cessa con sudori, qualora imponenti, specie verso la fine del periodo febbrile. L'esame completo della curva termica dimostra una fisionomia particolare che può identificarsi con quella dovuta alla « febbre ondulante gangliare » quale è stata descritta come uno dei sintomi più importanti del morbo di Hodgkin.

Collo svolgersi della febbre, va tenuto presente l'aggravarsi dei sintomi: specialmente la comparsa di crisi diarroiche e la prostrazione accentuata delle forze. Risulta meno legato all'evoluzione febbrile il comportamento della tumefazione splenica, delle ghiandole linfatiche; indipendenti appaiono anche le mutazioni radicali del reperto ematologico.

Infatti il tumore di milza ha presentato delle notevoli oscillazioni (massima fra i 36 cm. e 24 cm. a carico del diametro longitudinale) che si determinarono sempre bruscamente in seguito alle più intense epistassi. Ciò fa pensare che il tumore splenico, riducibile, fosse, come si descrive in alcune splenomegalie contrattili, ripieno di sangue. Questo fenomeno di « splenoriduzione postemorragica » è ritenuto caratteristico della splenomegalia tromboflebitica, nella quale per rapporti circolatori diretti, il tumore splenico si riduce bruscamente quando, per la stasi venosa i vasi gastrici vengono a rompersi dando luogo a gastrorragie intense e melena. Una riduzione della milza, che segue un'epistassi di sufficiente quantità, non poteva essere riportata allo stesso meccanismo, e mentre si può invocare un'influenza diretta della circolazione splenica su quella dello stomaco, nella nostra eventualità si poteva pensare soltanto ad una splenocontrazione postemorragica con funzione vicariante, per scarico del forte contenuto di sangue splenico che viene a distribuirsi nella circolazione come fenomeno di compenso alla povertà acuta di sangue.

In altri termini, nel caso in questione, l'epistassi è il fatto primario e la riduzione del tumore splenico deve costituire un fatto secondario allo stimolo emorragico per scarico di un organo soprappieno di sangue che ha tuttavia conservato il potere di contrazione.

Anche nell'Hodgkin sono state descritte delle oscillazioni del tumore splenico che però si manifestano gradualmente e sogliono mantenersi in rapporto con l'andamento febbrile, in quantochè i prodotti patologici tossici riversandosi nella circolazione come sostanze piretogene portano a riduzione del tumore di milza appunto durante la febbre. Accenno soltanto come nell'Hodgkin generalizzato sebbene prevalentemente splenico, alle modificazioni di volume e di forma soglia partecipare almeno qualche gruppo ghiandolare.

Un fenomeno che ha richiamato l'attenzione è costituito dall'apprezzamento di due rilevatezze globose, come mezza noce, palpabili non costantemente, in corrispondenza del bordo splenico anteriore, ai lati dell'incisura sull'inizio della faccia anterolaterale della milza. Queste rilevatezze ben distinte erano evidenti più in corrispondenza della massima tensione della milza, non più dolenti del resto dell'organo. Avemmo la sensazione netta della loro presenza nella seconda metà del marzo, nel qual periodo la milza misurava 36 cm., in precedenza non erano state notate ed in seguito si ricercarono ripetutamente con risultato incerto. Si era affacciato il dubbio che esse potessere essere dovute alla presenza di noduli gommosi, e che sulle mo-

dificazioni di questi, avesse potuto influire la terapia antiluetica, ma il loro comportamento ed il complesso degli altri sintomi ci ha fatto deviare da questa interpretazione che però messa insieme ai caratteri della micropoliadenia, alla reazione di Wassermann positiva all'esito incerto della cura specifica, anche in assenza di dati anamnestici probativi, potevano indirizzare con una certa suggestione verso quelle forme di « splenomegalia con anemia perniciosiforme luetica » che sono state descritte come una delle manifestazioni conseguenti ad eredolue.

Il reperto anatomico ha negato l'esistenza di deformazioni sulla superficie splenica, sia di ispessimenti che di depressioni cicatriziali, mentre al bordo anteriore della milza affioravano due milze succenturiate, che, per la loro posizione nei periodi di congestione massima potrebbero aver dato ragione della loro palpabilità incostante attraverso la parete addominale.

Di fronte al comportamento variabile del tumore di milza va posto quello costantemente stazionario delle linfoghiandole; esse per tutta la durata della malattia erano palpabili nelle varie stazioni linfatiche e si mantennero di aspetto uniforme, non oltrepassando il volume massimo di una nocciola o di una piccola noce, non deformate spostabili e non aderenti ai tessuti circostanti. Solo l'esame istologico terminale dimostrò che talune piccole ghiandole, della grandezza di un fagiolo, erano tenute in stretto contatto da un tessuto pericapsulare infiltrato; però mantenevano una perfetta individualità e una netta delimitazione della capsula. Questo reperto corrisponde all'esame istologico d'autopsia e va ricordato che soltanto negli ultimi 15 giorni di malattia qualche gruppo di ghiandole è divenuto dolente ed uniformemente aumentato di volume.

Il quadro ematologico costituisce uno degli elementi decisivi nella individualizzazione diagnostica del caso. In esso si possono vedere dal punto di vista morfologico, tre fasi nettamente distinte, ma che sono fra esse solo in apparente contradizione. Nella prima fase si riscontra una anemia di media entità con valore globulare conservato intorno all'unità. La poichilocitosi non è accentuata e manca anisocitosi con megalocitosi. Ritroviamo soltanto qualche macrocita ipercromico. Non megaloblasti. La leucocitosi si mantiene oscillante intorno a 15.000 elementi, con grande prevalenza di cellule mononucleate che nella formula leucocitaria raggiungono il 70 % : esse possono essere distinte in due categorie: emoistioblasti e cellule monocitoidi, questi due ultimi presentano caratteri differenziali coi monociti e caratteri comuni.

Queste cellule riportabili ad un unico tipo di origine, presentano delle modificazioni graduali sia a carico del nucleo che del protoplasma, per cui fanno pensare a diversi momenti evolutivi. Alcune, le meno evolute, sono cellule grandi da una a due volte circa un polinucleare medio, presentano un nucleo a contorno ovoidale o irregolarmente quadrangolare, od allungato, il reticolo cromatinico che lo forma è discretamente spongioso, distinto, pallido, e lascia intravedere la parte acromatica in forma di rete chiara, più ampia, ben disegnata; in talune zone del nucleo si ha l'impressione di una trama più sottile come trasparente. Contiene da uno a sei nucleoli di varia forma, di colorito celeste pallido (bleu-celeste); dove questi sono più numerosi, appaiono più piccoli. Talora si notano piccoli vacuoli rotondi del nucleo.

Il protoplasma presenta intorno al nucleo un alone scolorato che sfuma nel basofilo molto leggero verso la periferia, ed in qualche cellula si estende per un piccolo tratto quasi fino al bordo del protoplasma, in altre la parte basofila è nettamente delimitata all'interno da una linea di demarcazione. Il protoplasma risulta tenue, di forma irregolarmente tondeggiante. Mancano o sono scarse grosse granulazioni o bastoncini azzurrofili (2-4). Talora si trova qualche vacuolo evidente nella parte più basofila. Non si riscontrano fenomeni di fagocitosi nè di cariocinesi.

In una seconda graduazione di aspetto possiamo notare degli addensamenti più evidenti nel reticolo cromatinico nucleare, scomparsa dei nucleoli o se ne intravede qualcuno mal delimitato nel contorno che non conserva le sue proprietà tintoriali. Nel protoplasma vi è presenza di granuli azzurrofili, ben identificabili (da 4 a 12) taluno allungato a filamento, situati per lo più al bordo protoplasmatico o ad un polo delle cellule.

In una terza graduazione gli elementi si presentano di ugual grandezza o più piccoli, con protoplasma più intensamente pallido, nucleo più uniformemente disegnato nella trama e più regolarmente rotondeggiante, o leggermente strozzato verso la medietà. Protoplasma deformabile nello striscio, scarse od assenti granulazioni azzurrofile. Fra questi tre tipi che corrispondono in linea generale al 1° e 2° gruppo tracciati da Ferrata, esistono tutti gli intermediari con caratteri comuni.

Se noi seguiamo tutta l'evoluzione ematologica fino alla fase di leucopenia, osserviamo altri tipi di elementi che possono derivare da questi tipi fondamentali presentando segni di modificazione o di atipia. Si possono riportare questi elementi all'emoistioblasto del periodo preepatico, da cui per un « progressivo arrotondamento del plasma cellulare, che inizia il fenomeno paradosso, aumentando la basofilia plasmatica » (Di Guglielmo) si giunge al promegaloblasto ed al megaloblasto. In taluno che è privo di nucleoli e si presenta più regolarmente rotondeggiante, si manifesta la presenza di grosse e scarse granulazioni basofile, in altri di granulazioni pallide eosinofile, ben distinte per il loro volume che raggiunge due o tre volte quelle azzurrofile (3° gruppo). In altri elementi infine, si nota un reticolo cromatinico più finemente addensato, più uniformemente colorato, nel quale si manifesta una sfumatura ossifila del protoplasma. Quest'ultimo tipo cellulare è privo di granulazioni. Si ritrovano anche elementi più grossi, con membrana nucleare ben distinta, a nucleo voluminoso, di aspetto strutturale più uniforme e denso, con accenno a screpolature radiali. Furono riscontrate anche, ma solo transitoriamente, cellule con caratteri di irritazione e segni degenerativi, con deformazioni e sproporzioni nucleari, vacuolizzazione, picnosi.

Con questi caratteri della reazione ematica, con appariscenti segni di evoluzione al promegaloblasto ed al megaloblasto, si entra nel periodo della reazione eritroblastica e megaloblastica, che corrisponde allo stato di leucopenia (3.000-3.500 leucociti), anemia con aniso-megalocitosi, tale da mettere in campo la diagnosi di anemia perniciosa (1).

---

(1) Il carattere di questa reazione è rappresentato nella tavola annessa agli estratti.

La fase terminale si deve considerare come una reazione di tipo leucemico; va però messo in evidenza anche qui che un notevole numero di elementi presenta altresì note di atipia: ad esempio per ciò che riguarda la presenza, il numero e la forma delle granulazioni azzurrofile, situate per lo più a gruppi da un lato del protoplasma, così da distinguersi nettamente da quelle neutrofile, eosinofile e basofile.

La struttura nucleare di altri ricorda particolarmente quella degli elementi mononucleati « linfocitoidi » descritti nel reperto degli strisci di midollo osseo; modica è la percentuale di elementi con nucleoli (5 %). Si deve concludere per la presenza notevole di mieloblasti e mielociti del tipo istioide.

La cellula fondamentale più caratteristica nell'evoluzione ematologica, appare adunque l'emoistioblasto di tipo linfoide, che, dalla forte percentuale iniziale, diminuisce di numero, diramando delle figure collaterali ad esso morfologicamente collegate, riportabili verso una trasformazione megaloblastica ed una maturazione granulocitica.

*
* *

Dal punto di vista istologico richiamo l'attenzione sul valore delle biopsie ghiandolari e della puntura splenica come dimostrazione della graduale evoluzione citologica, rispetto al reperto d'autopsia che rileva soltanto l'esito definitivo delle alterazioni (1).

Nella biopsia ghiandolare del febbraio, era evidente la sostituzione degli elementi propri del follicolo con elementi più grandi dei comuni linfociti e linfoblasti, a protoplasma chiaro e nucleo reticolare, rotondeggiante, allungato od ovoidale, anche esso più voluminoso di quello degli elementi linfoidi grossi. Tra queste cellule si distinguevano soltanto residui di tessuto linfoide con linfociti isolati od in piccoli gruppi. « Nello stroma si distinguono grossi elementi del reticolo in accumulo, i seni intermediari presentano un modico aumento delle cellule endoteliali della parete. Non esistono segni di fagocitosi e formazione di pigmento. Gli endoteli dei vasi non mostrano invece segni di proliferazione ». Quindi una reazione intensa del sistema reticolare con scarsa compartecipazione di quello endoteliale. Nei reperti successivi si aggiungono nuovi elementi che modificano il quadro istologico.

Nella biopsia dell'aprile, a circa due mesi di distanza da quella ora menzionata, sono evidenti segni di infiltrazione della capsula e del grasso perighiandolare da parte di un tessuto nel quale spicca un reticolo fibrillare ed una serie di elementi del tipo istiocitario, fibrocitico e mielocitico. Tali alterazioni si estendono fino alla periferia dei vasi sanguigni. Tutte le fessure connettivali che separano i noduli linfoidi hanno subìto l'infiltrazione da parte degli elementi del tipo descritto.

In sede follicolare vi è accumulo di elementi grossi mononucleati che si infiltrano dalla periferia. « Paragonando le alterazioni della ghiandola con quelle del connettivo interposto si può dire che in ragione predominino le

(1) Rendo grazie a S. E. il prof. A. Dionisi per l'intervento personale nella lettura ed interpretazione dei preparati istologici

alterazioni del connettivo interposto e specialmente di quello perivasale ». Il reperto necroscopico delle linfoghiandole depone inoltre per una iperplasia della corticale e dei follicoli, ed iperplasia del reticolo nella sostanza midollare, iperplasia che ne giustifica l'aumento di volume.

La milza, che è l'organo più costantemente e tipicamente colpito nelle forme leucemiche mieloidi, presenta delle alterazioni importanti le quali però nella loro estensione e morfologia non spiegano la provenienza della intensa reazione leucemica che fu riscontrata negli ultimi giorni di vita nel sangue circolante. Sono assolutamente assenti i focolai mieloidi, si riscontrano soltanto rari elementi isolati a tipo megaloblastico ed eritroblastico che appaiono alle prime fasi di differenziazione.

Domina il quadro l'aumento del reticolo splenico con atrofia della maggior parte dei follicoli linfatici, un cospicuo infarcimento dei globuli rossi nella polpa splenica, così da ricordare quelle splenomegalie emolitiche che possono riscontrarsi in alcune forme subacute di mielosi aleucemica e subleucemica (Micheli), ed in parte renderci ragione della intensa anemia con la quale il quadro morboso si è svolto. Vi sono netti segni di fagocitosi e di accumulo di pigmento ematico. Piccole emorragie parafollicolari e pulpari.

Gli endoteli dei vasi sono rigonfi e per la maggior parte desquamati, ma non sede di proliferazione.

Ciò va tenuto presente: che cioè non si trovi che lieve traccia di trasformazione eritroblastica quale suole manifestarsi nella milza quando, come nella seconda fase del nostro caso, si può parlare di una intensa reazione eritremica e che inoltre risultino scarse le figure di evoluzione megaloblastica e promegaloblastica come è reperto tipico dell'anemia perniciosa.

Si deve pensare che tale trasformazione si sia venuta esaurendo o modificando nella sua morfologia evolutiva, ciò che riesce più facile immaginare, specialmente perchè la puntura splenica ci aveva dimostrato la presenza notevole di eritroblasti e megaloblasti. Negli strisci di milza accanto ad una gran maggioranza di elementi reticolari tipici, di varia forma e volume, talora aggruppati in piccoli noduli, se ne notavano alcuni in via di differenziazione più o meno accentuata, con presenza di scarse e grosse granulazioni, alcuni del tipo neutrofilo, altre più raramente basofile ed eosinofile, ma che conservavano nettamente i caratteri nucleari e protoplasmatici dei « reticulociti ».

L'esame del midollo, specie in queste affezioni sistemiche, non dovrebbe mai essere circoscritto ad una sede sola « per la possibilità che il processo morboso per quanto sistematico il senso patogenetico possa esserlo in maggior o minor grado in senso distributivo » (Villa), ma non ci è stato possibile compiere questo esame comparativo. Il reperto del midollo costale fu simile a quello delle leucemie a decorso acuto.

Piccoli focolai di proliferazione cellulare del tipo istiocitario nel tessuto perirenale e nel parenchima polmonare, convalidavano la diagnosi istologica di una malattia che ha colpito primitivamente il sistema reticolo istiocitario, con stimolo proliferativo ed evolutivo; l'aspetto prevalentemente emolitico della milza può indurre la ipotesi di un contemporaneo aumentato stimolo funzionale di esso. *(Continua)*.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E SEMEIOTICA (2ª) DELLA R. UN. DI NAPOLI
diretto dal prof. GIUSEPPE ZAGARI.

Contributo al meccanismo dell'iperglicemia alimentare. Influenza dell'innervazione epatica. (1)

RICERCHE SPERIMENTALI

del dott. FRANCESCO CONTI, assistente ordinario.

È noto che in seguito all'ingestione di quantità anche piccole di idrati di carbonio (20 gr. di glucosio nell'uomo) si determina un aumento temporaneo della glicemia, che appare già dopo 5 minuti, raggiunge l'acme fra i 20 e i 30 minuti e si esaurisce nella seconda o terza mezz'ora.

Se questa nozione, per quanto in contrasto con la classica teoria della funzione glicopessica del fegato, può dirsi ormai generalmente accettata, molto controverse sono invece le opinioni sul meccanismo con cui si determina l'iperglicemia, nonostante le notevoli ricerche e contributi ai quali la questione ha dato luogo recentemente da parte di numerosi ricercatori.

Secondo Hofmeister, Baudonin, Staub, Elek, Goldgruber ed altri l'iperglicemia alimentare è dovuta al diretto passaggio nel circolo generale del glucosio assorbito dall'intestino: lo zucchero esogeno assorbito dalle radici portali solo in parte verrebbe fissato dal fegato, mentre in parte raggiungerebbe la circolazione generale, dove rimarrebbe finchè non è fissato dagli altri tessuti, oppure sottratto dal fegato in un ulteriore passaggio attraverso quest'organo (Gigon, Condorelli). Questa veduta spiegherebbe la forma della nota curva glicemica: la linea ascendente sarebbe dovuta all'assorbimento del glucosio, la linea discendente alla sua fissazione od ossidazione.

Recentemente sono stati elevati dei dubbi sulla esattezza di questa concezione. Eisner e Forster per primi hanno pensato che l'iperglicemia sia dovuta a una eccitazione della funzione glicogenolitica, ad opera di uno stimolo che, partito dal canale gastro-intestinale in seguito al pasto idro-carbonato, si eserciterebbe in via riflessa sul fegato.

Rosenberg, von Noorden, Umber, Lesser hanno sostenuto, con l'autorità del loro nome, questa ipotesi.

(1) L'argomento è stato oggetto di una comunicazione alla R. Accademia Medico-Chirurgica di Napoli, nella seduta del 23 giugno 1929.

Le più importanti ragioni che hanno portato a formulare la teoria da stimolo sono: il precoce apparire dell'iperglicemia e la indipendenza dell'altezza della curva glicemica dalla quantità di glucosio somministrato. Infatti, l'insorgere dell'iperglicemia è veramente molto precoce. Condorelli nel 1924 aveva già notato un sensibile rialzo dello zucchero del sangue dopo 10 minuti dall'ingestione. Gigon nel 1925, dopo 12 minuti dalla somministrazione di 50 gr. di pane, riscontrò una netta iperglicemia. Mahler e Rischawy in esperimenti su uomini sani, cui davano una soluzione di zucchero con sonda duodenale, stabilirono che l'iperglicemia si manifesta già tre minuti dopo l'introduzione, per cui escludono recisamente che essa sia da attribuire a un tanto rapido assorbimento del glucosio somministrato.

Il secondo punto di appoggio della teoria da stimolo è dato dagli esperimenti di Hansen, in soggetti normali, a cui dava *per os* quantità di glucosio varianti da 20 a 400 gr. Nello stesso soggetto le variazioni della glicemia erano pressochè costanti e indipendenti dalla quantità somministrata. Queste ricerche furono confermate da Hamman e Hieschmann, Kingo Koto, Natuzo Kuno e altri.

Un'altra osservazione discordante con l'ipotesi del riassorbimento ci viene fornita da Gigon, il quale notò nei cani che l'iperglicemia era cessata prima che tutto il glucosio somministrato fosse sparito dall'intestino. Questo A. ebbe anche a notare che, tanto in sani che in diabetici, si aveva una pronta iperglicemia, sia dopo pasto di zucchero, che dopo somministrazione di caseina.

Torday in individui normali notò un'iperglicemia altrettanto pronta, sia che somministrava 30 gr. di glucosio, che se dava 50 gr. di pane. Orbene non essendo ammissibile che il pane, che deve essere prima digerito e trasformato in glucosio, possa essere assorbito così rapidamente come la soluzione del glucosio, bisogna pensare che l'iperglicemia sia dovuta a ben altra causa che il passaggio in circolo del glucosio assorbito.

Prende così consistenza l'ipotesi dello stimolo: tanto il pane che il glucosio, come anche la caseina, determinano ugualmente un riflesso sulla glicopoiesi epatica, che produce la nota iperglicemica.

Il meccanismo di questo fenomeno potrebbe esser chiarito dagli esperimenti di Ciaccio e Racchiusa, i quali trovarono costantemente iperglicemia nel cane durante il periodo digestivo, con alimentazione di sostanze varie. Gli stessi ricercatori poterono riprodurre l'iperglicemia con la somministrazione di una soluzione di acido cloridrico *per os*, come anche durante il pasto psichico nel cane. Anche Abelous e Soula avevano ottenuta iperglicemia da introduzione diretta di acido cloridrico nel duodeno. Basterebbe quindi il riassorbimento della secrezione gastrica per produrre iperglicemia. Ulteriormente invece, questa è stata da Martino messa in dipendenza della secrezione esterna del pancreas, riassorbita attraverso la parete intestinale. Infatti l'iperglicemia sarebbe più intensa dopo pasto di proteina e di idro-carbonati, che eccitano maggiormente questa secrezione, debole o nulla dopo somministrazione di olio di oliva; la legatura del dotto pancreatico sopprimerebbe la reazione glicemica. Conciliando le due vedute si può ammettere che l'acido cloridrico agisca in via indiretta, eccitando la secrezione esterna del pancreas, che assorbita stimolerebbe la glicogenolisi.

È nota l'influenza che esercita il tipo abituale dell'alimentazione sulla

curva glicemica da pasto di zucchero. Recentemente Schellong e Kramer hanno comunicato che, in individui sottoposti per lungo tempo a cura di ingrassamento con dieta prevalente di idrati di carbonio, la curva della iperglicemia alimentare si manifesta più precoce e più ripida che prima della cura. Non essendo ammissibile che questa abbia potuto modificare le condizioni dell'assorbimento intestinale, gli AA. attribuiscono l'innalzamento della curva glicemica a cause riflesse, e precisamente a una più pronta secrezione di *glicemina*, l'ormone iperglicemizzante ammesso da Loewi.

Quest'A. ha potuto dimostrare nell'ultrafiltrato di sangue proveniente dal fegato di animali sottoposti a causa iperglicemizzante (adrenalina, glucosio), una sostanza solubile in alcool, che iniettata nei conigli ha la proprietà di elevarne il tasso glicemico. Quest'ormone, denominato da Loewi *glicemina*, è secreto dal fegato anche quando è isolato e sottoposto a circolazione artificiale. Esperimenti in corso in questo Istituto, condotti dal dott. Rapinesi (1), dal prof. Condorelli e dal dott. Francaviglia, pur non confermando la pretesa azione della glicemina in vitro, tendono a confermarne l'esistenza nel sangue di animali sottoposti a determinati stimoli di sostanze iperglicemizzanti. La secrezione di glicemina sarebbe inibita dalla ergotamina, sostanza ad azione elettiva paralizzante del simpatico.

L'importanza del sistema nervoso vegetativo nel determinismo dell'iperglicemia alimentare è stata in questi ultimi anni lumeggiata da una notevole mèsse di ricerche cliniche e sperimentali.

Heteny e Grunke nel 1926 notarono che, nei conigli trattati con ergotamina, la curva glicemica dopo introduzione orale di glucosio decorre assai più bassa che nei controlli. Simile azione dell'ergotamina è stata riscontrata da Heteny e Pogany, Moretti, Bufano, Rednik e altri.

Pollak inoltre notò che in alcuni conigli in cui tale azione dell'ergotamina non era sensibile, il trattamento combinato con dosi opportune di ergotamina e di atropina riproduceva il fenomeno, riuscendo in taluni casi ad impedire qualsiasi innalzamento del tasso glicemico dopo pasto di zucchero. Poichè il trattamento non influenzava il tasso glicemico a digiuno, nè la curva iperglicemica dopo introduzione endovenosa di glucosio, l'A. conclude che i processi regolatori della glicemia alimentare, influenzati dall'ergotamina e atropina nel modo suddetto, si compiono esclusivamente nel fegato. Per Pollak il potere glicopessico del fegato sarebbe in condizioni normali, nella massima parte, *bloccato* dal tono del sistema nervoso vegetativo; il blocco può essere tolto dalla combinazione ergotamina più atropina. Spetterebbe poi all'insulina il còmpito di correggere l'iperglicemia alimentare, favorendo la fissazione del glucosio nel fegato e negli altri tessuti, quando l'insulinemia è cospicua, cioè nella seconda fase della curva glicemica. Ma sulla discussione di questa costruzione teorica avrò modo di tornare più oltre.

Va ricordato a questo punto che recentemente Rednik ha ottenuto in uomini sani un appiattimento della curva dell'iperglicemia alimentare, previo trattamento con cloruro di calcio, che, come è noto, influenza notevolmente il tono del sistema nervoso vegetativo.

Questi dati sono in perfetta armonia con quanto si è notato in patologia

(1) Purtroppo immaturamente deceduto or sono pochi mesi.

umana sul comportamento dell'iperglicemia alimentare, in individui con turbe endocrino-simpatiche (basedowiani, addisoniani, ecc.).

Già prima che l'argomento fosse affrontato dal punto di vista sperimentale sotto i diversi aspetti, come sopra è esposto, l'ipotesi della teoria da stimolo era stata da Condorelli in questo Istituto chiaramente prospettata, mediante l'analisi critica di abbondante materiale, ricavato da ricerche sperimentali, e dallo studio delle curve glicemiche alimentari in svariate forme morbose.

Di speciale interesse sono le anomalie della glicemia alimentare negli ammalati di fegato. I punti, su cui Condorelli ha particolarmente insistito, sono i seguenti:

1) Nell'insufficienza epatica, non solo non è costante un'abnorme elevazione della glicemia alimentare (come dovrebbe essere secondo il classico schema di Cl. Bernard); ma può persino osservarsi un'abbassamento del tasso glicemico, dopo l'assorbimento del glucosio. Questo tipo di curva Condorelli chiamò *paradossa*.

2) In molti casi di epatopatie, in cui però non esisteva alcun segno clinico d'insufficienza epatica, la forma della curva glicemica non poteva essere assolutamente giustificata dal semplice assorbimento del glucosio somministrato. Infatti, pur non esistendo la benchè minima stasi portale, alcuni soggetti (un caso di calcolosi epatica, uno di ittero catarrale, uno di ittero emolitico), risposero con una curva abnormemente alta, che si andò elevando nella seconda e terza mezz'ora sorpassando i 2 gr. per mille. Ciò non poteva essere spiegato con semplice assorbimento, giacchè in tal caso, pur volendo ammettere la mancata funzione glicopessica del fegato, l'acme avrebbe dovuto corrispondere alla prima mezz'ora, o alla prima ora, in cui l'assorbimento è massimo.

3) Che la anomalia delle curve osservate negli epatopazienti non fosse dovuta a ritardo di assorbimento è dimostrato dal fatto che non esiste nessuna differenza costante tra ammalati di fegato con e senza stasi portale.

4) Nel medesimo paziente si aveva la stessa anomalia di decorso della curva glicemica, sia che il glucosio fosse stato dato *per os*, sia che fosse stato iniettato in una vena del sistema venoso generale.

È, in seguito a tali dati clinici su ammalati di fegato e su infermi di altri stati morbosi, che Condorelli venne ad ammettere che l'abnorme elevazione della glicemia, in seguito all'ingestione di glucosio in quei casi in cui la si riscontra, anzichè essere espressione di una insufficienza epatica, sia effetto di una irritazione della funzione glicogenolitica; e tale disfunzione epatica, anzichè legata a una lesione di questo viscere, essere causata da uno squilibrio del sistema endocrino simpatico, che governa la funzione glicoregolatrice del fegato. (Basterebbe a tal proposito citare la tipica curva dell'iperglicemia, che si ha nei basedowiani. caratterizzata da un rapido innalzamento e un rapido ritorno al normale).

Certo è che dall'insieme di tanti dati di fatto è legittimo ammettere che il sistema nervoso giuochi una parte notevole nel determinismo dell'iperglicemia alimentare. Resta però da dimostrare se essa sia tutta dovuta all'azione di uno stimolo nervoso, come vogliono i sostenitori della teoria da stimolo, o se vi concorra a determinarla anche il passaggio in circolo del glucosio ingerito.

Infatti non pochi argomenti hanno a loro favore i sostenitori della teoria di riassorbimento.

Pollak in una importante Memoria sull'argomento, riportando sull'uomo i dati di Cori sulla velocità dell'assorbimento intestinale del glucosio nei ratti e di Woodyatt nei cani, calcolata da questi AA. a grammi 1,7 per kilogrammo di animale e ora, calcola in gr. 4,5 la quantità di glucosio che può assorbire l'uomo nei primi 3 minuti dall'ingestione, tanto quanto basta a produrre una sensibile iperglicemia. Uno degli argomenti più ripetuti a favore della teoria da stimolo, che cioè nei primi 3 minuti non è possibile avere il passaggio in circolo di glucosio sufficiente per produrre l'iperglicemia, viene così a perdere il suo valore.

Inoltre si è obbiettato che quando il fegato è particolarmente povero di glicogene, come ha dimostrato Grunke nei cani tenuti lungamente a digiuno, l'iperglicemia provocata è più alta. Ma poichè questi animali, come osserva Pollak, hanno una glicemia a digiuno perfettamente normale, debbono possedere una sorgente di zucchero che basta per il normale rifornimento del sangue, anche sotto un forte stimolo glicopoietico. Franck e Isaac in conigli, in cui la distruzione delle riserve di glicogene nel fegato e nei muscoli era ottenuta per mezzo dell'avvelenamento con fosforo, e in cui il tasso della glicemia era bassissimo, notarono che il pasto di zucchero determinava una iperglicemia alimentare che sorpassava per altezza e durata quella degli animali normali, mentre che l'iniezione di adrenalina rimaneva senza effetto sul tasso glicemico. Da ciò si dedurrebbe che l'iperglicemia alimentare sia effetto di un passaggio in circolo del glucosio esogeno, non essendo in questi animali mancanti di depositi di glicogene, possibilità di glicopoiesi riflessa. Queste deduzioni però appaiono alquanto criticabili, tenuto conto che l'avvelenamento da fosforo turba profondamente tutto il meccanismo della glicoregolazione, in cui una parte notevolissima spetta al pancreas e ad altre ghiandole endocrine.

La questione della possibilità del passaggio in circolo attraverso il fegato del glucosio assorbito dall'intestino, è stata studiata direttamente da Gigon con l'esame comparativo della glicemia nella vena porta e nelle vene sovraepatiche dopo il pasto di glucosio. Quest'A. trovò negli animali a digiuno una differenza da due a dieci mmg. di glucosio in più nelle sovraepatiche rispetto alla vena porta: la stessa differenza ebbe a constatare durante l'assorbimento intestinale di glucosio, per cui, secondo l'A., non vi è ragione di ammettere una glicopoiesi da stimolo, perchè tutto il glucosio assorbito dall'intestino oltrepassa il fegato senza esservi trattenuto in modo evidente. Gigon ammette che il glucosio venga in parte assorbito anche dai linfatici e che deve prima venire a contatto con tutti i tessuti del corpo in modo che solo quella parte non utilizzata da essi viene immagazzinata dal fegato. Questi esperimenti furono eseguiti su animali narcotizzati. Orbene bisogna tener conto della profonda alterazione sulla glicoregolazione esercitata dai narcotici, che determinano una notevole iperglicemia per azione sul simpatico, come dimostrano studi recenti.

Io ho ripetuto questi esperimenti in animali non narcotizzati, però anche in queste condizioni interviene a compromettere la nettezza dei risultati un altro fattore importantissimo: l'iperglicemia dovuta ad eccitazione delle terminazioni degli splancnici per l'intervento sugli organi addomi-

nali, come ho illustrato in una precedente nota (1). A questo fattore io ho attribuito il notevole aumento del glucosio nelle sovraepatiche rispetto alla porta, durante l'assorbimento intestinale, ma non si può escludere che esso possa esser dovuto a una eccitazione del glucosio sulla glicogenolisi epatica.

Ulteriormente Borodulin in esperimenti simili, prolungando l'osservazione delle curve glicemiche nei due territori venosi per quattro ore, ha notato che durante l'assorbimento del glucosio le due curve procedono col più stretto parallelismo nella prima ora, però in seguito la curva sovraepatica si abbassa, incrocia la curva portale e procede poi sempre più bassa, dimostrando che il fegato arresta il glucosio solo tardivamente, proprio nel tempo in cui l'iperglicemia nel sangue periferico si abbassa.

Pertanto il rialzo precoce dell'iperglicemia alimentare sarebbe dovuto ad un diretto passaggio del glucosio nel circolo generale e non a uno stimolo glicopoietico, perchè in tal caso dovrebbe determinarsi nelle vene sovraepatiche un'importante elevazione e contemporaneamente una completa divergenza con la vena porta. Le curve invece decorrono con il più completo parallelismo, finchè non si manifesta la ritenzione dello zucchero da parte del fegato. Le interessanti ricerche di Borodulin sono anche esse eseguite su cani narcotizzati. L'A. esclude che la narcosi possa turbare l'esperimento, influenzando la glicogenolisi, perchè in tal caso non sarebbe possibile un perfetto parallelismo tra la curva sovraepatica e portale. A parte il fatto che recentemente è stato dimostrato (Houssay, Lewis e Molinelli) che la morfina produce iperglicemia per azione stimolante sull'innervazione simpatica del fegato, non si comprenderebbe così da che origina l'iperglicemia di circa 4 gr. che egli trova nei suoi animali morfinizzati, prima della somministrazione del glucosio. La curva della sovraepatica potrebbe essere la risultante di due fenomeni agenti in senso inverso: glicogenolisi da narcotico e fissazione epatica del glucosio. Quando lo stimolo del narcotico si esaurisce, si renderebbe evidente l'arresto epatico dello zucchero. Ma a questo punto bisogna tener presente l'intervento della secrezione dell'insulina, che raggiunge il massimo dopo un'ora dal pasto di zucchero, determinando la fissazione di questo in tutti i tessuti e quindi anche nel fegato.

Purtroppo anche gli esperimenti su animali non narcotizzati, non apportano un contributo sicuro. I dati risultanti da tali ricerche debbono essere interpetrati con molta cautela a causa — come ho detto sopra — del notevole eccitamento indotto sulle terminazioni nervose addominali dall'intervento necessario per prelevare il sangue dalla porta e dalle sovraepatiche.

La questione appare pertanto insoluta. Se una notevole massa di dati clinici e sperimentali tende a dimostrare la possibilità di una genesi riflessa dell'iperglicemia alimentare, nessun dato sperimentale abbiamo che escluda in modo convincente la possibilità di una origine esogena dello zucchero, che si ritrova in circolo durante l'iperglicemia.

Una prova diretta potrebbe esser data, come ben dice Pollak, solo se lo zucchero esogeno (glucosio portale) e quello endogeno, potessero essere distinti chimicamente. Le ricerche di Lundsgaard e Holbott al riguardo di una speciale forma chimica dello zucchero endogeno, il neo-glucosio, pur-

(1) Conti. Minerva Medica, n. 7, 1927.

troppo non sono state confermate dai successivi ricercatori. Qualche tentativo in questo senso è stato fatto da Loew e Krcma, servendosi della somministrazione di una sostanza che può dimostrarsi nel sangue accanto al glucosio: il diossiacetone. Ma naturalmente, nulla ci autorizza a riportare al glucosio quanto gli autori deducono dal comportamento del diossiacetone.

Allo stato attuale delle cose bisogna attenersi a una spiegazione che contemperi quanto è più validamente documentato dagli studi moderni. Tale soluzione dovrebbe ammettere che, accanto al passaggio nel circolo generale dello zucchero ingerito, nel meccanismo dell'iperglicemia alimentare, interviene una più o meno cospicua secrezione attiva di glucosio dal fegato, prodotta da uno stimolo ormonale o nervoso, determinato dal pasto idrocarbonato. A questi due bisogna aggiungere un terzo fattore: il più o meno rapido intervento dell'azione depressiva dell'insulina, la cui secrezione è stata, dagli studi moderni di La Barre, dimostrata essere in dipendenza del sistema autonomo.

Questo concetto viene recentemente sostenuto da Schellong e Kramer nella sua citata Memoria sulle cure d'ingrassamento. « Noi non riteniamo esatto di mettere di fronte a una teoria da stimolo una teoria da riassorbimento: i due concetti non possono scindersi; il prendere in considerazione l'una e l'altra ipotesi non è da noi ritenuto un compromesso insoddisfacente. L'asprezza iniziale delle curve dell'iperglicemia alimentare da noi ricavate durante le cure d'ingrassamento, deve esser forzatamente attribuita ad azione da stimolo. Nella curva iperglicemica contribuiscono quindi, uno dopo l'altro: l'azione dello stimolo, l'effetto di riassorbimento, l'azione dell'insulina ».

Per quanto riguarda la natura dello stimolo, abbiamo visto come la maggior parte delle osservazioni depongano per la natura nervosa del medesimo. Un riflesso partirebbe dal canale intestinale e, per le vie del sistema nervoso vegetativo, raggiungerebbe il fegato, accelerandone la funzione glicogenolitica. Pollak prospetta anche la possibilità che lo stimolo si porti sulle surrenali, quindi tutto si ridurrebbe a una iperglicemia adrenalinica. Inoltre si potrebbe anche ammettere un'azione diretta del glucosio sulla cellula epatica (Loewi).

*
* *

Scopo delle seguenti ricerche fu quello d'indagare se è dimostrabile con esperimenti l'esistenza di uno stimolo nervoso suscitato dal pasto di idrati di carbonio sulla glicogenolisi epatica. Pertanto ho determinato in animali da esperimento le curve dell'iperglicemia alimentare, dopo soppressione funzionale del sistema nervoso vegetativo a mezzo del trattamento combinato con ergotamina e atropina.

Col primo gruppo di esperimenti ho seguito il metodo adottato da Pollak nelle sue ricerche sui conigli: ho creduto però opportuno modificare la tecnica, in modo da evitare qualsiasi eventuale perturbamento delle condizioni normali dell'assorbimento intestinale. Si sa infatti che l'ergotamina produce uno spasmo del piloro e ischemia nel territorio dello splancnico. Non è sicuramente dimostrato che l'atropina annulli questi effetti dell'ergotamina. Perciò il glucosio era iniettato direttamente in un'ansa intestinale; in altri esperimenti la stessa soluzione era introdotta direttamente in una radice portale.

Le mie ricerche sono state eseguite su cani di circa 10 kg. in cui avevo precedentemente studiato la curva glicemica dopo carico di glucosio. In essi iniettavo il solfato di atropina alla dose di cgr. 0,25 per via sottocutanea e dopo mezz'ora il tartrato di ergotamina (Gynergen Sandoz) per via endovenosa, alla dose di mezzo mgr. per kg. di animale. Il glucosio (nelle proporzioni di un gr. per kg. di peso dell'animale e in soluzione al 40 %) veniva dato dopo 15 minuti dall'ultima iniezione. Queste condizioni apparvero le più opportune dopo alcune ricerche di orientamento. Per il dosaggio del glucosio nel sangue fu usato il metodo di Bang con le modifiche del Condorelli.

TABELLA I.

	Glicemia a digiuno		Glicemia alimentare dopo iniezione del duodeno di 1 gr. pro Kgr. di peso, di glucosio		
	Senza trattamento	Dopo Erg. + Atr.	Dopo 20′	Dopo 40′	Dopo 60′
Cane N. 1	1.16		1.53	1.46	1.28
Id.	1.21	1.25	1.90	2.17	2.00
Cane N. 2	1.28		2.25	2.35	2.40
Id.	1.03	1.42	1.85	1.57	1.03
Cane N. 3	1.14		1.32	1.64	1.75
Id.	1.30	1.30	1.39	1.62	1.80

I dati riportati nella Tabella I rappresentano tre tipi diversi del comportamento della reazione glicemica dopo paralisi del sistema nervoso vegetativo con ergotamina e atropina. La curva nella 1ª ora, cioè nel periodo in cui si esplicherebbe l'effetto dello stimolo, non mostra un comportamento costante: in un caso è più basso, in uno è quasi invariato, in uno è addirittura più alto che negli stessi animali prima del trattamento. In nessun caso fu possibile ottenere l'assenza di reazione glicemica dopo carico di glucosio, notato da Pollak nei conigli. Nè un comportamento uniforme hanno mostrato le curve, quando la soluzione del glucosio veniva iniettata direttamente in una radice portale, al riparo da eventuali disordini dell'assorbimento intestinale.

TABELLA II.

	Glicemia a digiuno		Glicemia dopo iniezione in una radice portale di 1 gr. di glucosio pro Kgr.					
	Senza trattamento	Dopo Erg.+ Atr. e lapar.	Dopo 10′	Dopo 20′	Dopo 30′	Dopo 40′	Dopo 60′	Dopo 90′
Cane N. 4	0.96		3.72	3.03	2.39	2.32	1.89	1.64
Id.	1.30	2.00	3.50	3.21	2.28	1.92	1.42	0.98
Cane N. 5	1.28		2.78	2.76	2.20	1.28	1.21	1.14
Id.	1.00	1.03	3.90	3.42	3.32	3.30	2.89	2.40
Cane N. 6	1.03		2.67	2.60	2.41	2.00	1.10	0.98
Id.	1.29	0.98	3.60	3.25	3.25	2·21	2.20	1.10

Come risulta dai protocolli della Tabella II, la curva dopo il trattamento con ergotamina e atropina fu una volta più bassa e due volte nettamente più alta che prima del trattamento, quando le soluzioni di glucosio furono iniettate nella porta. Pertanto, la incostanza d'azione del trattamento paralizzante del sistema nervoso vegetativo sulla reazione glicemica non può attribuirsi a turbe dell'assorbimento intestinale. Questo punto era necessario chiarire perchè, essendo sostenuto da Pollak che solo la curva da introduzione intestinale di glucosio è abbassata in animali trattati con ergotamina più atropina e quella da introduzione endovenosa non influenzata in alcun modo, si poteva pensare (Miculick) che il trattamento agisse per il tramite di modificazioni dell'assorbimento dall'intestino e non con azione sul sistema glicoregolatore del fegato.

Inoltre risulta da esperimenti da me fatti e riportati nella Tabella III, che il trattamento paralizzante del sistema nervoso vegetativo influisce anche sulla regolazione glicemica da iniezione endovenosa di glucosio, cosa che del resto è più chiaramente dimostrata dai seguenti esperimenti, in cui sono paragonati la curva da iniezione endovenosa di glucosio con quella da introduzione diretta nella vena porta.

TABELLA III.

	Glicemia a digiuno		Glicemia dopo iniez. endovenosa di glucosio		
	Senza trattamento	Dopo Erg. + Atr.	Dopo 20′	Dopo 40′	Dopo 60′
Cane N. 1	1.30		1.46	0.89	1.07
Id.	1.30	1.30	1.57	1.21	0.96
Cane N. 2.	1.32		3.28	2.25	1.92
Id.	1.14	1.17	2.89	1.82	1.14
Cane N. 3.	1.25		3.21	1.52	1.46
Id.	1.07	1.30	2.82	1.65	1.50

TABELLA IV.

	Glicemia a digiuno		Introduz. della soluzione di glucosio nella:	Glicemia dopo carico di glucosio					
	Senza trattamento	Dopo Erg.+Atr.		Dopo 10′	Dopo 20′	Dopo 30′	Dopo 40′	Dopo 60′	Dopo 90′
Cane N. 14 . .	1.25	2.00	Porta	4.50	3.21	2.28	1.92	1.42	0.96
Id.	0.98	1.80	Giugulare	4.71	3.32	2.85	2.03	1.14	0.92
Cane N. 15 . .	1.30	1.35	Porta	3.60	3.25	3.25	2.80	2.21	1.10
Id.	1.03	0.92	Giugulare	2.67	2.35	1.75	1.70	1.10	0.85

In questi protocolli non si vede decorrere la curva da introduzione nella vena porta più bassa che quella da iniezione in una vena periferica, come dovremmo aspettarci accettando la veduta di Pollak, ma le due curve decorrono identiche o addirittura è più bassa quella ottenuta dopo introduzione di glucosio nella giugulare. Il fegato quindi non mostra un *optimum* di lavoro, dopo che il *blocco* della funzione glicopessica è stato tolto dalla paralisi del sistema nervoso vegetativo, perchè in tal caso ne sarebbe risultato un abbassamento della curva, dopo introduzione del glucosio nella porta. Le mie ricerche non confermano quindi la teoria di Pollak, per quanto sia opportuno far notare che l'incostanza dei risultati deponga per una poco sicura azione paralizzante del sistema nervoso vegetativo, esercitata dall'ergotamina e dall'atropina nelle dosi impiegate.

Tenuto conto della variabilissima reattività individuale degli animali, di fronte alle suddette sostanze, in rapporto al tono del sistema nervoso vegetativo, variabile in ogni individuo, ho creduto più opportuno tentare l'interruzione meccanica delle vie del sistema nervoso vegetativo che vanno al fegato. In tal modo mi è sembrato che si potesse più nettamente lumeggiare l'azione esplicata dal fegato non più sottoposto ad influssi nervosi nella regolazione glicemica da somministrazione di glucosio, ma sopratutto si potesse dimostrare direttamente l'esistenza o meno di uno stimolo glicogenolitico, esercitato dal pasto di idrati di carbonio sulla cellula epatica, a mezzo delle vie nervose suddette. Il vantaggio realizzato da queste ricerche sul metodo delle sostanze ad azione farmacodinamica, risiede nel non alterare le correlazioni nervose tra gli altri organi e ghiandole endocrine, specie il pancreas.

Gli esperimenti erano congegnati nel modo seguente. A grossi cani, in cui si era prima studiato il comportamento della curva glicemica, dopo somministrazione gastrica di glucosio eseguivo la laparotomia, previa narcosi morfino-eterea e, afferrato ed estrinsecato quanto è possibile il peduncolo epatico, eseguivo la preparazione anatomica degli elementi che lo compongono, recidendo i nervi che formano un ricco plesso intorno all'arteria ed asportando ogni formazione connettivale che potesse mascherare vie nervose. Si aveva cura di rispettare i filuzzi nervosi che decorrono lungo l'arteria pancreatico-duodenale, ciò che era possibile praticando la denervazione molto in prossimità dell'ilo. Indi pennellavo l'arteria epatica con soluzione alcoolica di fenolo al 2 %, allo scopo di distruggere ogni filuzzo nervoso residuo. Richiuso e suturato l'addome, lasciavo che l'animale si rimettesse dal trauma operatorio e lo sottoponevo per due settimane ad alimentazione uniforme. Indi determinavo la curva dell'iperglicemia alimentare dopo somministrazione della solita quantità di glucosio (un gr. per kg. di peso dell'animale in soluzione al 40 % introdotta nello stomaco a mezzo di un sondino). Ultimato l'esperimento sacrificavo l'animale. All'autopsia il fegato fu trovato sempre di aspetto e di dimensioni normali, nè furono notati segni di stasi circolatoria addominale. Del peduncolo epatico eseguivo numerose sezioni e controllavo all'esame istologico se tutti i nervi erano stati distrutti.

TABELLA V.

		Glicemia a digiuno	Glicemia alimentare dopo ingestione di 1 gr. di glucosio per Kgr. di animale				
			Dopo 30′	Dopo 60′	Dopo 90′	Dopo 120′	Dopo 150′
Cane N. 7 . . .	Prima della denervazione epatica	1.00	2.35	2.20	1.10	0.95	1.03
Id.	Dopo	1.05	2.00	1.90	1.20	1.00	0.89
Cane N. 8 . . .	Prima	1.05	1.92	1.80	1.55	1.06	1.07
Id.	Dopo	1.24	1.50	1.43	1.40	1.10	1.00
Cane N. 9 . . .	Prima	1.20	3.02	2.59	2.16	1.30	1.21
Id.	Dopo	1.09	1.55	1.70	1.53	1.29	1.18
Cane N. 10 . . .	Prima	1.21	1.92	1.85	1.70	1.32	1 24
Id.	Dopo	1.17	1.47	1.70	1.43	1.30	1.29
Cane N. 11 . . .	Prima	1.30	3.00	2.29	1.40	1.12	
Id.	Dopo	1.02	2.06	2.00	1.56	1.05	

Dal confronto delle curve glicemiche provocate con la somministrazione gastrica di una stessa quantità di glucosio, prima e dopo l'isolamento del fegato dalle sue connessioni nervose, emerge che, dopo la denervazione l'iperglicemia è meno cospicua, nel senso che la curva ottenuta è più bassa e appiattita. I valori dello zucchero a digiuno sono influenzati non in modo caratteristico. La fine dell'iperglicemia avviene contemporaneamente prima e dopo l'operazione. Questo decorso ci sembra abbastanza caratteristico per invogliarci a formulare una spiegazione di questo interessante fenomeno.

Anzitutto bisogna tener presente la possibilità che la denervazione abbia indotto modifiche nel regime circolatorio del sistema portale. Essa potrebbe influire in due sensi: 1) mediante alterazioni sul sistema capillare della parete intestinale, ritardando l'assorbimento del glucosio; 2) mediante variazioni del regime circolatorio intraepatico, permettendo un più lungo contatto del glucosio colla cellula epatica e favorendone la fissazione da parte di questa.

La prima ipotesi può scartarsi senz'altro, perchè un rallentamento dell'assorbimento determinerebbe invero una curva più bassa, ma la durata dell'iperglicemia sarebbe maggiore, mentre nei miei esperimenti il ritorno ai valori normali avviene nello stesso tempo come prima dell'operazione.

L'esame della seconda ipotesi mi ha indotto a eseguire degli esperimenti, in cui la soluzione iperglicemizzante veniva introdotta, mediante un'infusione lentissima, direttamente in una radice portale. Poichè si calcolava rigorosamente la velocità e la pressione dell'infusione, questa poteva esser ripetuta nelle identiche condizioni e nello stesso animale, anche dopo la denervazione epatica.

Se l'appiattimento della curva fosse effetto di stasi circolatoria epatica, esso dovrebbe verificarsi, quando il fegato è denervato, anche in questi esperimenti.

Espongo la tecnica seguita. Per evitare i perturbamenti della regolazione glicemica indotti dai narcotici, gli animali non erano narcotizzati, il

che costituiva una grave difficoltà per la perfetta riuscita degli esperimenti, per i quali era richiesta una notevole immobilità, che peraltro non era possibile ottenere sempre. Si praticava una piccola incisione addominale mediana, da cui si estraeva delicatamente un'ansa del tenue intestino. L'apparecchio per l'infusione era costituito da una buretta graduata, collegata ad un tubo di gomma terminato con un sottile ago ipodermico, che veniva introdotto in una venuzza del mesenterio dell'ansa estrinsecata. Si lasciava così fluire, secondo la corrente sanguigna verso il fegato, la soluzione di glucosio al 40 % e a 37°, con la velocità di 1 cmc. ogni minuto. L'infusione durava 30', nel qual tempo era introdotta una quantità di glucosio calcolata in proporzione di 1 gr. ogni kg. di peso del cane.

Subito si legava la vena a valle e a monte del foro praticato, si ricacciava l'ansa nell'addome e si suturava. L'animale riprendeva rapidamente il suo aspetto normale. Durante e dopo l'infusione venivano prelevati campioni di sangue dall'orecchio ogni 10 minuti. L'esperimento era eseguito prima e dopo la denervazione del fegato. Sono riportati qui 2 esperimenti in cui le condizioni volute si sono realizzate in modo perfetto in tutti i particolari.

TABELLA VI.

		Glicemia a digiuno	Glicemia dopo infusione lenta in una radice portale di una soluzione di glucosio								
			Dopo 10′	Dopo 20′	Dopo 30′	Dopo 40′	Dopo 50′	Dopo 60′	Dopo 75′	Dopo 90′	Dopo 120′
Cane N.12	Prima della denervazione epatica	1.30	4.64	4 91	4.32	3.48	2.54	2.17	1.90	1.46	0.92
Id.	Dopo	1.19	4.67	4.87	4.34	3.52	2.50	2.00	1.94	1.50	0.98
Cane N.13	Prima	1.17	3.70	4.62	4.23	3.17	2.39	1.69	1.12	1.09	1.00
Id.	Dopo	0.98	3.53	4.64	4.29	3.21	2.51	2 14	1.40	1.07	1.00

I risultati documentano la notevole identità con cui decorrono le due curve glicemiche prima e dopo la denervazione, quando il glucosio, senza venire a contatto col tubo gastro-intestinale, è immesso direttamente nelle radici portali. Il fenomeno dell'appiattimento della curva glicemica nei fegati isolati dalle connessioni nervose, non è quindi da imputare a eventuali turbe del regime circolatorio intra-epatico. Questa deduzione è possibile trarre dal fatto che la velocità e la pressione dell'infusione erano così tenui, da non potere influenzare in modo sensibile la circolazione del sangue nel fegato. Con ciò non si intende escludere che modificazioni circolatorie abbiano potuto essere determinate dalla denervazione, ma evidentemente non sono queste che hanno influenzato l'andamento della curva glicemica.

Allora non resta a considerare che un ultimo fattore per spiegare l'abbassamento dell'iperglicemia alimentare: l'impedita glicogenolisi epatica, la quale, normalmente stimolata attraverso il sistema nervoso vegetativo dal pasto di glucosio, rimane non influenzata quando l'organo è isolato dalle connessioni nervose.

La teoria da stimolo sembra quindi corroborata da queste ricerche.

Gli ultimi esperimenti, da cui risulta che la denervazione epatica non apporta alcuna modifica all'iperglicemia, quando il glucosio è introdotto direttamente in una radice portale, senza venire a contatto con la mucosa intestinale, ci inducono a pensare che gli stimoli nervosi, che possono agire sul fegato modificando l'andamento della curva glicemica alimentare, partano dal canale gastro-intestinale.

Se tali stimoli siano specifici del glucosio e degli altri idrati di carbonio, o possono essere esercitati da altre sostanze alimentari (proteine), è questione a cui non mi è dato rispondere.

Le presenti ricerche, se dimostrano l'influenza della azione da stimolo sull'iperglicemia alimentare, non escludono pertanto che alla produzione di questa possa concorrere in parte il passaggio diretto nel circolo generale del glucosio ingerito. Infatti, se l'iperglicemia fosse soltanto conseguenza di stimolo nervoso glicopoietico, di cui questi esperimenti comprovano l'esistenza, noi avremmo dovuto notare negli animali con fegato denervato assenza assoluta di rialzo dello zucchero del sangue: invece non è mai mancata anche in questo caso una iperglicemia, per quanto abbastanza modesta.

Ciò autorizza a concludere che l'iperglicemia alimentare è dovuta in parte a stimolo nervoso, determinato mediante riflesso entero-epatico sulla glicogenolisi, e in parte ad altre cause. Queste potrebbero essere rappresentate dalla glicogenolisi attivata con altri ignoti meccanismi (ormonali) o dal passaggio diretto nel circolo di una quantità più o meno grande del glucosio assorbito dall'intestino.

CONCLUSIONI

1) Al meccanismo di produzione della curva glicemica nell'iperglicemia alimentare contribuisce un riflesso entero-epatico.

2) Per la dimostrazione di un tale riflesso, che si esplica attraverso il sistema nervoso vegetativo, tentativi di paralisi simultanea delle due sezioni di esso con sostanze ad azione farmaco-dinamica non diedero risultati probativi.

3) La denervazione chirurgica del fegato induce un abbassamento e appiattimento della curva glicemica alimentare. Ciò depone per l'esistenza di uno stimolo esercitato dal glucosio esogeno sulla glicogenolisi epatica.

4) L'abbassamento della curva glicemica non si riscontra se il glucosio viene iniettato direttamente nelle radici portali mediante una infusione lenta. Ciò autorizza a pensare che tale fenomeno non sia imputabile a turbe circolatorie intraepatiche indotte dalla denervazione.

5) Gli esperimenti negativi ottenuti quando il glucosio è iniettato direttamente nelle radici portali, inducono ad ammettere che gli stimoli nervosi, che possono agire sul fegato modificando l'andamento della curva glicemica, partano dal canale gastro-intestinale.

6) L'iperglicemia alimentare non appare del tutto un effetto di stimolo nervoso, perchè essa insorge, sebbene affievolita, anche a fegato denervato. È possibile che altri fattori concorrano a determinarla (una stimolazione ormonale della glicopoiesi, o il passaggio diretto nel circolo del glucosio esogeno).

RIASSUNTO.

Allo scopo di indagare se nel determinismo dell'iperglicemia alimentare è dimostrabile, in via sperimentale, l'esistenza di uno stimolo nervoso, esercitato dal pasto di idrati di carbonio sull'attività glicogenolitica del fegato, l'A. ha isolato nei cani il fegato dalle sue connessioni nervose, studiandovi le variazioni dell'iperglicemia alimentare. Questa apparve più moderata dopo tale intervento. Ricerche complementari inducono ad ammettere che il fenomeno non è dovuto a variazioni del regime circolatorio intraepatico, ma che esista un riflesso entero-epatico stimolato dagli idrati di carbonio introdotti. Nell'iperglicemia esiste una componente dovuta a glucosio secreto dal fegato per stimolazione nervosa, e una componente rappresentata probabilmente dal passaggio in circolo di una parte del glucosio assorbito dall'intestino.

Napoli, settembre 1929.

BIBLIOGRAFIA.

1. Abelous e Soula. Compt. Rend. Acad. Sc., 170
2. Borodulin. Klin. Woch., 1928.
3. Ciaccio e Racchiusa. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1926
4. Condorelli. Policlinico, Sez. Medica, 1926.
5. Id. Annali di Clin. Terap., 1924.
6. Conti. Minerva Medica, 1927.
7. Id. Arch. di Fisiologia, 1927.
8. Cori. Journ. of Biol. Chem., 1925.
9. Dietrich. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927.
10. Eisner e Forster. Berl. Klin. Woch., 1921.
11. Frank e Isaac. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921.
12. Gigon. Zeitschr. f. Klin. Med., 1925.
13. Grunke e Hesse. Arch. f. d. Ges. exp. Med., 1927.
14. Hansen. *Invest. on blood Sugar.* Copenaghen, 1923.
15. Heteny e Pogany. Klin. Woch., 1928.
16. Klein e Heimann. Ibid., 1929.
17. Loewi. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys., 1925-26.
18. Lundssgard e Holbott. Journ. of Biol. Ch., 1924-25
19. Mahler e Rischawy. Med. Klin., 1926.
20. Löw e Krcma. Klin. Woch., 1928.
21. Martino. Arch. di Sc. Biol., 1927.
22. Pollak. Klin. Woch., 1927.
23. Rednik. Zeitschr. f. Klin. Med., 1929.
24. Rosenberg. Klin. Woch., 1924.
25. Schellong e Kramer. Ibid., 1928.
26. Staub. Zeitschr. f. Klin. Med., 1926.
27. Torday. Wien. Klin. Woch., 1927.
28. Umber. *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*, 3ª ed., 1925.
29. Woodyatt e Sansum. Journ. of Biol. Chem., 1927.

III.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
diretta dal prof. MAURIZIO ASCOLI

Sulle epatiti amebiche.

Dott. GIUSEPPE SORGE, assistente.

Lo studio delle localizzazioni epatiche dell'amebiasi è ormai oggetto di una ricchissima letteratura di contributi clinici e sperimentali, fiorita sia nelle regioni tropicali, quando la parassitosi era conosciuta soltanto nei climi caldi, sia nelle regioni temperate e fredde, da quando fu stabilito che essa è più o meno largamente rappresentata in tutti i paesi ed a tutte le latitudini.

Cosicchè in molti punti dell'importante capitolo di patologia le controversie sono state risolte e l'accordo è stato pienamente raggiunto; tanto da potersi oggi considerare accertato che:

1) *la localizzazione epatica è sempre preceduta ed originata dalla localizzazione intestinale*. La mancanza di precedenti anamnestici dissenterici non ha significato assoluto, data l'esistenza di casi di amebiasi senza manifestazioni diarroiche e persino quasi senza disturbi (forme larvate, portatori).

Egualmente, non ha significato assoluto il mancato riscontro del parassita nelle feci. Fino a poco tempo fa, anzi, si riteneva che nelle epatiti amebiche il reperto coprologico facesse *ordinariamente* difetto. Studi più accurati hanno invece dimostrato l'inverso: cioè che, con ricerche ripetute e diligenti, e con l'aiuto di speciali artifizi (clisteri stimolanti, ecc.) capaci di provocare la comparsa del parassita nelle feci, l'agente etiologico si mette in evidenza nella maggior parte dei casi.

Ad ogni modo, è da tener presente che è presuntivamente ammissibile, e si riscontra in pratica, il caso in cui al momento della localizzazione epatica le amebe disertano l'intestino.

2) *L'endameba istolitica è l'unico nella maggior parte dei casi, in ogni caso il principale, responsabile della lesione epatica.*

In passato parecchi AA., impressionati dall'aspetto purisimile del materiale contenuto negli ascessi epatici, non inclinavano ad ammettere che le amebe da sole fossero capaci di produrre tali effetti: e ritenevano e sostenevano la concorrenza, nella genesi delle lesioni, di elementi batterici che avrebbero preparato il parenchima epatico all'attecchimento secondario del protozoo.

Successivamente, gli studi clinici e sperimentali furono assolutamente concordi nel dimostrare che il materiale contenuto negli ascessi epatici non è vero pus, ma è il risultato di un processo parenchimale necrotico colliquativo, legato *esclusivamente e primariamente* all'azione del parassita; materiale più affine, come fu giustamente detto dal Pontano, al contenuto di una gomma fluidificata che a quello di un ascesso da piogeni.

In accordo a questo concetto, tale materiale è di solito batteriologicamente sterile, quantunque si dimostri un ottimo terreno di cultura per i comuni germi; ed in ogni caso il rinvenimento, in esso, di germi di origine intestinale od ematica, è da considerare come un inquinamento secondario piuttosto che come un'infezione associata.

3) *La via di propagazione dell'endameba dall'intestino al fegato è ordinariamente quella delle radici portali.* Escluse a priori la diffusione diretta per continuità (per la rara occorrenza di peritoniti amebiche rispetto alle epatiti) e la propagazione per la via del grande sistema circolatorio (che lascerebbe inspiegata l'enorme frequenza delle metastasi epatiche rispetto alle metastasi in altri organi), restavano in esame la via linfatica e la portale.

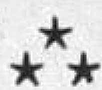
La via biliare, tanto importante per la propagazione al fegato di altre parassitosi intestinali (ad es. la lambliasi), non entra in considerazione per il fatto che l'endameba non abita il tenue; e le riscontrate, rare e discusse, localizzazioni colecistiche sono da considerare con ogni verosimiglianza di origine biliare discendente.

La propagazione per via linfatica, sostenuta da Rogers e da qualche altro A., implicando un'interpretazione notevolmente complessa e restando scoperta a molte serie obiezioni, non è accettata dalla maggior parte degli studiosi.

La propagazione per via portale è dunque la più verosimile, e ad essa non è mancata la conferma diretta, poichè il cammino del parassita è stato seguíto dai capillari della sottomucosa intestinale fino ai rami della vena porta ed alle vene interlobulari (Harris, Nasse, Marshall, Izar). D'altronde questa concezione si accorda con tutti gli elementi risultanti dallo studio clinico dell'affezione, non esclusa la maggiore frequenza delle localizzazioni a carico del lobo epatico destro. Infatti secondo alcune ricerche anatomiche (Glénard, Glénard e Siraud, Sérégé) sembra che la circolazione portale intraepatica possa considerarsi fornita di una relativa indipendenza, per la quale al lobo destro del fegato giungerebbe il sangue portale proveniente dall'intestino tenue e dalla prima porzione del crasso, sede di predilezione delle ulcere amebiche; mentre al lobo sinistro spetterebbe quello proveniente dallo stomaco, dalla milza e dalla seconda porzione del crasso, spesso rispettata dall'attacco del protozoo.

All'obiezione di Rogers, che nel caso della propagazione portale l'ascesso unico dovrebbe essere l'eccezione e gli ascessi multipli la regola (per le arborizzazioni intraepatiche dei tronchi della vena porta) è stato ribattuto, prima ancora che l'indagine anatomo-clinica dimostrasse le forme parenchimali diffuse, che il grande ascesso epatico non è che il risultato della confluenza di numerose lesioni elementari, e che accanto ad esso si dimostrano sempre numerosi focolai necrotici, anche miliari, nei quali si rinviene l'endameba (Izar).

4) *Fra le due localizzazioni, intestinale ed epatica, può mancare il rapporto cronologico di successione immediata.* In un buon numero dei casi esse si susseguono quasi immediatamente; però sono tutt'altro che infrequenti quelli in cui fra la prima e la seconda intercedono dei mesi o degli anni. In questa diversità di comportamento è un indice dell'importanza che rivestono, nel determinismo della lesione epatica, le variazioni dei poteri difensivi, generali e locali; comunque tale circostanza, unita al fatto che l'amebiasi intestinale può decorrere senza palese espressione sintomatologica, ed unita alla possibilità che la metastasi epatica insorga *con* una recidiva o *come* una recidiva, e che l'endameba abbandoni l'intestino invadendo il fegato, dimostra che in pratica l'accertamento della localizzazione intestinale *concomitante* può non rivestire un'importanza essenziale, e può invece avere un interesse più notevole la ricerca della localizzazione intestinale *pregressa*.



Mentre i punti suaccennati riguardano questioni chiarite e vertenze composte, non mancano tuttora, nello studio dell'amebiasi epatica, punti oscuri e discussioni aperte.

Un capitolo ancora pieno d'interrogativi è, fra gli altri, quello che riguarda le cosidette « *cause predisponenti* ». In quali casi l'endameba raggiunge ed intacca il parenchima epatico? E perchè?

Dato che in un gran numero di ammalati l'infezione amebica resta localizzata all'intestino, è giocoforza ammettere, nel determinismo della metastasi, la concorrenza di uno o più fattori coadiuvanti, capaci di provocare o agevolare la migrazione del parassita ed il suo attecchimento nell'organo.

Questi fattori appartengono in parte a condizioni relative all'agente infettante (carica parassitaria, forse anche variazioni di virulenza del protozoo), ed in parte verosimilmente maggiore a variazioni della resistenza, generale e locale, dell'organismo, rispettivamente dell'organo, colpito. Il significato ultimo, la formula di queste variazioni di resistenza per ora ci sfugge: tuttavia è logico ritenere che in esse possano sboccare tutte le condizioni predisponenti (razza, sesso, costituzione, clima, condizioni d'ambiente, alcoolismo, infezioni pregresse, ecc.) segnalate dai vari AA. e dimostrate dalle cifre statistiche.

Un altro capitolo ancora incompleto è quello che riguarda le *forme anatomiche* dell'epatite amebica.

Fino a pochi anni fa, AA. competenti per esperienza e dottrina (da noi Pontano, della nostra scuola Izar) si schieravano contro la concezione di un'*epatite amebica non colliquativa,* e sostenevano che qualunque localizzazione epatica, a meno di un intervento terapeutico precoce, evolve sempre verso l'ascesso, e che quindi la distinzione di un'epatite semplice non suppurante era affatto arbitraria, e quella di uno « stadio presuppurativo » (Rogers) affatto schematica ed inutile.

Successivamente, col proseguire delle indagini e coll'accumularsi delle osservazioni cliniche, andò facendosi sempre più larga strada la nozione che l'ascesso non è l'unica espressione della metastasi epatica dell'amebiasi.

Accanto ad esso, furono riconosciute e descritte le *epatiti senza raccolta purulenta*: forme acute parenchimatose a tipo congestizio (che in fondo potrebbero farsi rientrare nel gruppo dei grossi fegati infettivi), forme subacute a tipo necrotico-infiltrativo, forme croniche a tipo sclerotico.

Allora gli « unicisti » ammisero che l'ascesso debba considerarsi come l'ultima tappa di una serie di alterazioni anatomo-patologiche i cui termini estremi sarebbero rappresentati dalla semplice congestione, da un lato, e dall'altro dalla completa colliquazione del tessuto. Serie di alterazioni che non dovrebbe fatalmente avere svolgimento completo, potendosi lungamente o definitivamente arrestare ad uno qualunque degli stadi intermedi.

Concezione non completamente al coperto dalla critica, riuscendo difficile, per es., comprendere ed inquadrare fra le tappe intermedie della formazione dell'ascesso quelle forme di epatite cronica a tipo cirrotico in cui i fatti di periepatite e di sclerosi prevalgono sulle lesioni necrotiche del parenchima, e per le quali è più verosimile ammettere una diversa evoluzione patogenetica, forse in relazione ad una particolare prevalenza delle risorse reattive dell'organo.

La chiave che può servire a decifrare l'insospettato polimorfismo anatomico dell'amebiasi epatica è il concetto generale, ormai acquisto all'indagine biologica, che la lesione anatomica prodotta da un germe in seno ad un tessuto, impregiudicato restando il tipo fondamentale dell'attività del germe (potere istolitico dell'endameba) è varia secondo i vari atteggiamenti dei due gruppi di forze antagonistiche che la determinano: la potenza vulnerante dell'organismo invasore da un lato (carica infettante, virulenza), e dall'altro i poteri difensivi, nella loro entità e qualità, dell'organo, rispettivamente dell'organismo, aggredito.

Ricondotte a questa pregiudiziale, le numerose classificazioni proposte dagli AA. ne restano, insieme, giustificate ed annullate. D'altronde, in linea di massima, esse appaiono tutte più o meno complesse, e scarsamente rispondenti, in ragione diretta alla loro complessità, ai bisogni della pratica. In questo come in altri capitoli di patologia la naturale e pregevole tendenza alla sistemazione ha prodotto invece la più grande confusione. Alcune classificazioni seguono criteri puramente anatomici, che è impossibile isolare al letto dell'ammalato: così, per es., è nata l' « epatite nodulare gommosa » di Achard e Foix, l' « epatite fibrosa » di Kelsch e Kiener, l' « ascesso multiplo con sclerosi » di Ménétrier e Brodin. Altre si fondano su criteri puramente clinici, proponendo l'individualità nosografica di forme di epatite (come l' « epatite subacuta non colliquata » dei Francesi) alle quali manca la base del quadro anatomico.

In quasi tutte, poi, fra gruppi e sottogruppi figura un « ascesso epatico propriamente detto » che si direbbe padrone di una fisionomia clinica del tutto particolare ed uniforme, facilmente e prontamente differenziabile da tutte le altre. Il che è in contrasto non soltanto con la pratica clinica, in cui, come diremo, talvolta è tutt'altro che facile escludere o dimostrare la presenza di una raccolta purulenta in seno al parenchima epatico, ma anche con gli stessi principi teorici (polimorfismo, gradualità di transizione da una forma all'altra) che sono le ragioni d'essere delle classificazioni stesse.



Sulla base della necessità di fondare una classificazione su elementi facilmente rilevabili, bastevoli e limitati ai bisogni della Clinica, la nostra Scuola distingue *epatiti acute, subacute* e *croniche*, precisando, fin dove è possibile, un importante carattere anatomico della lesione, cioè l'avvenuta, o meno (sia pur parziale) fusione del processo epatico, con la qualifica di *colliquata* o *non colliquata*. In questa classificazione trovano posto tutte le forme descritte dagli AA., non esclusi quegli « stadi precolliquativi » che hanno originato tante discussioni, e che possono considerarsi come epatiti acute non colliquate.

Naturalmente, anche una simile sistemazione è ben lontana dal soddisfare tutte le esigenze e tutti i punti di vista. Ma ha, rispetto ad altre, il pregio di essere fondata su criteri semplicisti, alla portata del pratico, e di potere inquadrare tutte le varietà cliniche dell'amebiasi epatica in base ad elementi di giudizio molto generali.

Intendiamo ora valerci di alcune osservazioni cliniche per trarre qualche considerazione generale, riguardante specialmente le epatiti acute.

CASISTICA

CASO I. — A. Sebastiano, di anni 44, da Ramacca (Catania), meccanico agricolo.

Malaria cronica. Modico bevitore. Fuma. Nega lue. Partecipò alla guerra, prestando servizio nella Venezia Giulia e nel Trentino. Dopo l'armistizio, soggiornò 14 mesi nel Sud-America (Rosario, Mendoza).

Non ha mai sofferto disturbi intestinali prima del settembre 1927, epoca in cui fu colto improvvisamente da vivo dolore addominale con stipsi ostinata. Dopo 8 giorni diarrea, tenesmo, febbricola. L'i. trascurò le sue sofferenze; la diarrea continuò, copiosa (10-15 scariche al giorno, di feci liquide contenenti muco e sangue), con tenesmo e dolori addominali diffusi. Il 4-XI-27 fu inviato al nostro laboratorio, dove un esame di feci rivelò la presenza di numerose forme vegetative di endameba istolitica. Il suo curante prescrisse un trattamento stovarsolico, dal quale l'i. trasse un notevole miglioramento. Dopo qualche tempo la diarrea ricomparve, e l'a. tornò di sua iniziativa allo stovarsolo, anche questa volta riportandone un certo giovamento. Da questo momento, i periodi diarroici si fecero sempre più frequenti, e l'azione del farmaco sempre meno efficace: tanto che l'a., sempre di sua iniziativa, ne fece uso quasi continuo per circa sei mesi.

In settembre 1928 un esame di feci ebbe risultato negativo; ciò malgrado gli fu prescritto un trattamento emetinico, al quale l'i. non si sottopose. Circa un mese dopo, un sanitario, chiamato di notte, trovò l'a. in preda ad un violento dolore a tipo colico con massimo d'intensità all'ipocondrio destro, irradiazione a tutto l'addome, non scapolalgia. Da 2 giorni aveva sofferto senso di peso al fianco destro, tosse stizzosa, modica febbre accessionale irregolare, sudori profusi, scarsa diarrea (2-3 scariche mucose al giorno). Obiettivamente, lieve epatomegalia dolorosa, leggero sfregamento pleurico alla base destra, contrattura di difesa della metà destra dell'addome.

Due giorni dopo venne accolto in clinica.

Esame diretto. Longitipo denutrito, molto pallido. Facies sofferente, madida, a tratti un po' stirati. Decubito preferito ortopnoico o laterale sinistro. Temp. 38°.2. P. 106, ritmico, eguale, un po' vuoto. Pressione sistolica 118 (Riva-Rocci). Respiro (38) molto superficiale, obliquo per ritardo della base destra, dove l'escursione respiratoria del margine polmonare è ridotta ed il m. v. affievolito. Incostantemente vi si ascolta un lievissimo sfregamento pleurico. Cuore e sistema circolatorio senza reperti notevoli.

Addome asimmetrico per leggero sollevamento del quadrante superiore destro. Sigma inspessito, dolente alla palpazione. Punti appendicolari dolenti. Cupola epatica al IV spazio, V costola, VI spazio rispettivamente lungo la parasternale, l'emiclaveare e l'ascel-

lare media. Il margine inferiore, regolare, vivamente dolente, deborda l'arco costale d. per circa 2 cm. sul prolungamento dell'emiclaveare, taglia la xifo-ombelicale circa al suo punto medio, si immette sotto l'arcata costale sin. qualche cm. all'esterno della parasternale. L'organo è vivamente dolente alla palpazione; la sua superficie è liscia, la consistenza uniformemente aumentata. Colecisti non palpabile. Milza notevolmente aumentata di volume e di consistenza; margine sup. alla VII costola sull'ascellare media; il margine inferiore deborda l'arcata costale per circa 5 cm. sul prolungamento della stessa linea.

22-X: esame di feci da emissione spontanea: muco, leucociti, emazie, non amebe.

23-X: esame feci da purgante salino: non amebe.

24-X: feci da clistere salato: *rarissime cisti di endameba istolitica.*

Urine senza reperti notevoli. Prove sierologiche per la ricerca della sifilide negative. Sierodiagnosi per tifo, paratifi Bruce, Bang, coli, dissenterici negative.

Sangue: Hb. 55 %; Eritrociti 2.600.000; Leucociti 13.200. (Polin. n. 78; eos. 1; linfoc. 16; monoc. 5. Anisocitosi, rarissimi normoblasti).

Esame radiologico: sollevamento uniforme e regolare dell'emidiaframma destro. Seno costodiaframmatico libero.

Il 23-X furono praticate 3 *punture epatiche esplorative*, con risultato negativo.

Lo stesso giorno, fu iniziato il trattamento emetinico, alla dose di 3 cg. *pro die*, in due iniezioni ipodermiche. Due giorni dopo scomparvero il dolore e la febbre; al 5° giorno le condizioni generali erano spiccatamente migliorate, l'a. aveva appetito, le funzioni alvine erano tornate normali (1 scarica quotidiana di feci formate, senza muco nè sangue), l'epatomegalia era quasi del tutto scomparsa.

Il 30-X un esame di feci da purgante salino ebbe risultato negativo; il 31 l'a. insistette per essere dimesso. Gli fu prescritto dell'Yatren in pillole (gr. 1,5 *pro die* per 8 giorni) e poi un nuovo ciclo di emetina (20 cg. in 10 giorni), ecc. L'a. ci si è affezionato, e viene spesso a trovarci: ha ripreso le sue faticose attività, senza alcun segno di sofferenza epatica nè intestinale.

Caso II. — R. Filippo, di anni 28, da Francofonte (Siracusa), murifabbro, celibe.

Nulla nel gentilizio. Morbillo nella prima infanzia. A 14 anni malaria: da allora di tanto in tanto recidive. A 16 anni pleurite sinistra guarita senza postumi. A 18 anni fu chiamato alle armi e inviato al fronte. dove stette sempre bene. A 22 anni ulceri veneree: a 23 blenorragia. Nega lue. Modico bevitore.

40 giorni fa, in seguito ad un eccesso dietetico, fu colto da diarrea (10-12 scariche al giorno) senza tenesmo, con feci muco-ematiche, e modici dolori addominali diffusi. Continuando la diarrea, dopo 25 giorni il paz. fu improvvisamente colto da forte dolore continuo all'ipocondrio destro, irradiantesi alla spalla dello stesso lato ed esacerbantesi nelle profonde inspirazioni, coi colpi di tosse e nel decubito laterale destro. L'indomani il dolore diminuì alquanto, e comparve tosse stizzosa con scarso escreato mucoso, e febbre ad andamento quotidiano intermittente, con elevazioni notevoli (39°-40°), insorgenti con brivido e declinanti con modici sudori.

Persistendo tali disturbi chiese ed ottenne ricovero ospedaliero.

Esame diretto. P. 80, ritmico, debole. R. 24. T. 38° C. PMx 110, Pmn. 60, I. O. 1 (Pachon). Peso Kg. 48. Nutrizione discreta, colorito un po' pallido. Qualche piccola ghiandola spostabile ed indolente agli inquini ed alle ascelle. Lingua impaniata. Decubito preferito supino o laterale sinistro.

Torace asimmetrico per maggiore espansione della base destra. Respiro obliquo per ritardo dell'emitorace destro, la cui base è dolente alla palpazione. Diminuzione del f. v. t., ipofonesi dalla VII costola in giù sulla paravertebrale; murmure vescicolare affievolito.

Nulla al cuore.

Addome avvallato, asimmetrico per maggiore prominenza del quadrante superiore destro. Assenza di liquido e di tumefazioni abnormi nel cavo peritoneale. Milza nei limiti.

Fegato: cupola alla IV e VI costola rispettivamente sull'emiclaveare e sull'ascellare media.

Il margine inferiore, regolare, esce dall'arcata costale all'ascellare anteriore, deborda 3 cm. sul prolungamento dell'emiclaveare, taglia la xifo-ombelicale circa 9 cm. sotto l'appendice ensiforme e si immette sotto l'arco costale sinistro 1 cm. all'esterno della parasternale.

Alla palpazione profonda l'aia epatica è uniformemente dolente; la superficie dell'organo è liscia, la consistenza normale; non si notano zone fluttuanti; non si palpa la colecisti.

Puntura pleurica (8° sp. int. destro sull'angolare della scapola): si estraggono 200 cm. di liquido citrino, limpido, con caratteri di essudato.

Esame radiologico (subito dopo la toracentesi): campi polmonari di trasparenza normale tranne verso la base destra, dove si nota un leggero opacamento diffuso a tonalità pleurica; seno costo-diaframmatico destro occupato da scarsissimo liquido libero. Emidiaframma destro innalzato, poco mobile con gli atti respiratori, a contorni regolari, senza bozze. Nulla a sinistra.

Puntura epatica esplorativa: ripetutamente negativa.

Nulla nelle urine.

Sangue: Hb. 70 %; eritrociti 3.600.000; leucociti 10.000. Polin. n. 65; eos. 1; linfoc. 27; monoc. 6. Wassermann e Meinicke negative.

Feci (da emissione spontanea): liquide, muco-ematiche, alcaline; numerose forme vegetative di endameba istolitica.

Terapia: 4 cg. di emetina *pro die*, via sottocutanea — 8 giorni dopo: apiressia, benessere, fegato nei limiti, assenza di liquido dal cavo pleurico, assenza di parassiti dalle feci da purgante salino. Dopo una settimana di trattamento stovarsolico, (0.5 gr. *pro die*) l'a. domanda di essere dimesso. Rivisto 5 mesi dopo: a casa ha completato la cura. Si sente bene: esame diretto ed esame delle feci negativi.

Caso III. — C. M., di anni 72, da Messina, residente a Catania, possidente, celibe.

Blenorragia a 32 anni e polmonite a 42. Nega lue. Non ha mai avuto diarrea nè disturbi gastroenterici. Modico bevitore. Fuma.

17 giorni fa, durante una digestione laboriosa per eccessi dietetici, fu colto da diarrea (18-20 scariche al giorno) con feci muco-ematiche e modica febbre continua (37°,8-38°,2). Questi disturbi durarono tre giorni; poi la diarrea diminuì fino a tre-quattro scariche giornaliere, scomparve il sangue dalle feci e la febbre da continua divenne intermittente quotidiana, a carattere accessionale, mentre compariva senso di peso all'ipocondrio destro, specialmente nella stazione eretta. Non ha praticato cure.

Esame diretto: P. 75 valido ritmico pieno. R. 21. T. 37,4. Brachitipo ben nutrito; microadenopatia inguinale; decubito attivo indifferente; euforia; sensorio integro.

Nulla a carico del capo del collo e degli apparecchi respiratorio e circolatorio. L'*addome* si presenta aumentato di volume, globoso, asimmetrico per maggiore espansione della metà destra, più marcata a livello dell'ipocondrio. Nulla di notevole a carico dello stomaco e dell'intestino; *milza* nei limiti. *Fegato*: la cupola giunge al 4° spazio, 5ª costola, 7° spazio, 9ª e 10ª costola rispettivamente lungo le linee parasternale, emiclaveare, ascellare media, angolare della scapola e paravertebrale. Il margine inferiore, arrotondato, taglia la xifo-ombelicale 3 cm. sopra l'ombelicale circolare e si inmette sotto l'arcata costale sinistra alla parasternale; verso destra descrive una curva a convessità rivolta in basso, che sul prolungamento dell'emiclaveare arriva quasi alla bisiliaca. La superficie epatica è liscia; la consistenza duro-elastica, senza punti fluttuanti. È dolente alla pressione, mobile cogli atti respiratori, poco spostabile coi vari decubiti. Punti intercostali e diaframmatici indolenti; assenza di sfregamento periepatico; colecisti non palpabile.

Urine senza reperti abnormi. *Sangue*: Hb. 85 %; eritrociti 4.400.000; leucociti 9.200. (Polin n. 73; eos. 3; monoc. 4; linfoc. 20).

Esame feci da purgante salino: liquide, verdastre, alcaline, con frustoli di muco, senza sangue; rare forme vegetative di endameba istolitica; assenza di altri parassiti, uova e cisti.

29-VIII: P. 90; R. 22; T. 38°; PMx. 175; Pmn. 80; I. O. 2. 5 scariche. 2 cg. di cloridrato di emetina sottocute.

30-VIII: P. 88; R. 20; T. 37°,5. PMx. 170; Pmn. 70; I. O. 2. Iniezione emetina cg. 2. Due scariche.

31-VIII: P. 80; R. 18; T. 36°,8. PMx. 150; Pmn. 60; I. O. 11/2. Una scarica. La temperatura è caduta nel pomeriggio di ieri con modica sudorazione. Condizioni generali migliorate. L'epatomegalia è un po' ridotta. Emetina cg. 2.

1°-IX: L'apiressia si è mantenuta; 1 scarica; emetina cg. 2.

2-IX: Persiste l'apiressia. Lasciando il letto, l'a. nota che il senso di peso all'ipocondrio destro è scomparso. Il fegato è ridotto a circa metà del suo volume primitivo; non è più dolente. Feci da purgante senza muco nè sangue nè parassiti. Emetina cg. 2.

Dal 3 al 16-IX si somministrarono gr. 0.5 di stovarsolo *pro die*.

11-IX: L'a. si sente bene ed ha ripreso da tre giorni la sua vita ordinaria. Non ha più avuto febbre nè diarrea. Il fegato è nei limiti.

19-IX: Es. feci negativo.

22-IX: Esame diretto ed esame delle feci negativi.

Caso IV. — V. Domenico, di anni 54, cuoco, da Motta Camastra.

Gentilizio muto. Asserisce di non aver sofferto alcuna malattia prima dell'attuale. Mai disturbi enterocolici. Non beve.

L'attuale malattia ebbe inizio circa due mesi fa con diarrea muco-ematica (15-20 scariche al giorno), tenesmo e dolori addominali, senza febbre. Questo periodo di acuzie durò circa 5 giorni: poi man mano tutti i disturbi andarono attenuandosi fino a scomparire quasi del tutto in capo a una ventina di giorni. In questo momento cominciò a parlare la nuova localizzazione: comparve febbre accessionale quotidiana con brividi, e vivo dolore gravativo continuo all'epigastrio ed all'ipocondrio destro, con irradiazione alla spalla. 40 giorni dopo, persistendo la febbre e il dolore ed essendosi progressivamente aggravato lo stato generale, chiese ricovero ospedaliero.

Esame diretto. P. 92, ritmico debole. R. 22. T. 38°, PMx. 140; Pmn. 70; I. O. 4 (Pachon). Decubito attivo preferito supino o laterale sinistro; colorito pallido; nutrizione scaduta.

Torace: la base destra si presenta più prominente ed in ritardo rispetto alla sinistra. F. v. t. conservato su tutto l'ambito. Alla base destra si riscontra una lievissima ipofonesi, una leggera limitazione della escursione resipratoria del margine, scarsi rantoli in- ed espiratori a grosse bolle, non consonanti.

Nulla a carico dell'apparecchio circolatorio.

Addome asimmetrico per maggiore sporgenza dell'ipocondrio destro. Ansa sigmoide ispessita, leggermente dolente. *Fegato*: cupola alla 4ª, 6ª, 8ª costola risp. lungo la parasternale, l'ascellare media e la paravertebrale. Il margine epatico, un po' arrotondato, deborda dall'arcata costale circa 2 cmc. sull'ascellare anteriore, 5 sull'emiclaveare; taglia la xifo-ombelicale all'unione del terzo inferiore con i due terzi superiori; si inmette sotto l'arcata sinistra fra la parasternale e l'emiclaveare. L'aia epatica è uniformemente dolente alla palpazione, e più alla pressione; non si notano punti di particolare dolenzia. Superficie liscia, consistenza non aumentata, non fluttuazione.

Urine senza reperti notevoli.

Sangue: Hb. 65 %; Globuli rossi 3.500.000; Globuli bianchi 6.800 (Polin. n. 88 %, Eosinof. 1 %, Linfociti 8 %, Monociti 3 %).

Feci: (da purgante salino) liquide giallastre alcaline con muco sanguinolento; presenza di numerose forme vegetative di endameba istolitica.

Esame radiologico: la cupola diaframmatica, che raggiunge a destra la 8ª costa sulla paravertebrale, è poco mobile con gli atti respiratori. In corrispondenza del suo terzo esterno si nota una bozza della grandezza di mezza arancia, a contorni netti, uniformemente opaca. Seni costo-diaframmatici liberi.

Puntura epatica esplorativa (7° spazio intercostale sull'ascellare media): si estraggono 50 cmc. di pus color feccia di vino, denso, inodoro, contenente emazie, rari leucociti, detriti, non amebe, non germi. Esame culturale negativo.

Si inizia un trattamento specifico somministrando due cgr. di emetina al giorno per clistere. Dopo 5 giorni l'ammalato è molto migliorato; la febbre e il dolore sono quasi scomparsi; il fegato è un po' ridotto; le feci non contengono amebe; è tornato l'appetito e il benessere.

Dopo 2 giorni di riposo, si ripete per altri 5 giorni il clistere medicato; febbre e dolore scompaiono del tutto, residua una modesta epatomegalia. Iniziato un trattamento stovarsolico, l'ammalato insistette per essere dimesso. Rivisto per caso 7 mesi dopo, ci riferì che aveva preso 4 gr. di stovarsolo in otto giorni e poi non aveva praticato più alcuna cura. Da allora non aveva notato alcun disturbo.

Caso V. — Lo G. Giuseppe, di anni 31, da Catania, meccanico, celibe. Gentilizio muto. A 20 anni sifilide, a 22 polmonite, a 24 blenorragia. Bevitore. Mai disturbi enterocolici. Ha dimorato pochi mesi a Costantinopoli ed ha visitato parecchie città costiere dell'oriente.

Da sei mesi diarrea (6-8 scariche al giorno) con feci muco-ematiche, a volte tenesmo, modici dolori addominali. febbricola. Attraverso periodi alterni di relativa quiescenza e di acuzie, questi disturbi persistono tuttora. Da 13 giorni accusa vivo dolore all'ipocondrio destro, con scapolgia, tosse stizzosa e notevoli rialzi termici serotini (38°,5-40°) preceduti da brivido di freddo e seguiti da modici sudori.

Entra in clinica il 30-9-27. Riferisce che in questi ultimi giorni gli sono state praticate 4 iniezioni di emetina da due cg.

Esame diretto: longitipo pallido, astenico, P. 94, ritmico, valido, R. 26. T. 38°. Pmx. 145, Pmn. 65, I. O. 3. Nutrizione scaduta. Decubito attivo indifferente. Lingua patinosa. Micropoliadenia generalizzata.

Torace: ritardo della base destra, che si presenta più slargata della sinistra, e dove il f. v. t., dalla 7ª costola in giù, posteriormente, si percepisce molto affievolito, mentre il suono di percussione è subottuso ed il m. v. diminuito. Alla base sinistra a volte si ascoltano rantoli a grosse e medie bolle, in- ed espiratori.

Nulla all'apparato circolatorio.

Addome asimmetrico per maggiore prominenza del quadrante superiore destro. *Fegato*: cupola al IV spazio, V costola, VI spazio rispettivamente lungo la parasternale, l'emiclaveare e l'ascellare media. Il margine inferiore, regolare, sul prolungamento dell'emiclaveare deborda l'arcata costale per circa 2 cm., taglia la xifo-ombelicale circa al suo punto medio, si inmette sotto l'ipocondrio sinistro in corrispondenza della parasternale. L'aia epatica è uniformemente dolente; la superficie dell'organo è liscia, la sua consistenza non aumentata; non si apprezzano punti fluttuanti, non si palpa la colecisti.

Urine senza reperti. *Sangue*: Hb. 60 %; eritrociti 3.000.000; leucociti 12.800 (polin. n. 72; eos. 2; monoc. 6; linfoc. 20).

Feci da purgante salino: liquide, alcaline, muco-ematiche; numerose forme vegetative di endameba istolitica.

Toracentesi (8° spazio intercostale destro sull'angolare della scapola): 300 cmc. di liquido citrino, limpido, con caratteri di essudato.

Esame radiologico (subito dopo la toracentesi): l'emidiaframma destro appare sollevato; nel suo terzo medio si nota una bozza della grandezza di mezza arancia, a contorni netti, uniformemente opaca. Il seno costodiaframmatico destro è occupato da una piccola quantità di liquido libero. Nulla di notevole all'emitorace sinistro.

4 punture esplorative epatiche, praticate sulla guida del reperto radiologico, riuscirono negative.

Dal 1° al 7-X si somministrano gr. 1.50 di Yatren in pillole *pro die*. Al terzo giorno di cura la febbre cadde; le condizioni generali migliorarono; rimasero invariate l'epatomegalia e la diarrea. Il 9-X non furono riscontrate amebe nelle feci da purgante. Dal 16 al 21-X si torna a somministrare l'Yatren, alla stessa dose di 1.5 gr. *pro die*. Il 22 l'a. volle essere dimesso, sentendosi migliorato. La diarrea era cessata, il fegato ancora aumentato di volume, leggermente dolente; il reperto coprologico negativo. Per circostanze fortuite non si potè praticare un esame radiologico.

Il 3 gennaio 1928, cioè dopo poco più di due mesi, rientra in Clinica. Senza cure, è stato bene fino a circa 10 giorni fa, quando sono insorti dolori all'ipocondrio destro, dolori addominali diffusi, tenesmo, diarrea. Da 4 giorni rialzi termici serotini (40°), preceduti da brividi e seguiti da sudori.

Esame diretto: modica epatomegalia, dolente. Assenza di liquido nel cavo pleurico destro. Il reperto radiologico è quasi identico a quello presentato dal paz. alla prima accettazione in clinica, meno il versamento pleurico.

Tre punture esplorative epatiche hanno esito negativo. Nelle feci da emissione spontanea, numerose amebe.

La somministrazione di gr. 1,5 di Yatren in pillole per 5 giorni regolarizza l'alvo e fa scomparire le amebe dalle feci, ma lascia invariate l'epatomegalia e la febbre.

Dall'11 al 17 gennaio si pratica un clistere quotidiano di 2 cg. di emetina in 200 gr. di mucillagine gommosa, previo clistere di pulizia (1).

(1) Cfr. Pappalardo. Riforma Medica, 1924.

Il 15-I apiressia; spiccato miglioramento subiettivo; alvo regolare; fegato indolente, ridotto di volume; reperto coprologico negativo.

Il 18-I s'inizia il trattamento stovarsolico (0.50 gr. *pro die*). Il 21 l'ammalato si sente bene ed insiste per essere dimesso: tutti i reperti, compreso il radiologico, sono negativi.

È stato rivisto in febbraio 1929, cioè dopo più di un anno: in questo periodo non ha dovuto lamentare alcun disturbo.

Caso VI. — Di M. Salvatore, di anni 56, pecoraio, da Pedara (Catania).

Nulla nel gentilizio. La moglie e 4 figli sono viventi e sani. Malaria cronica, fin dalla tenera età, in relazione al suo mestiere, che lo costringe al soggiorno in regioni intensamente malariche (piana di Catania) per buona parte dell'anno. Enolismo. Nega lue e malattie veneree.

In agosto 1928, mentre si trovava alla piana col gregge, fu colto improvvisamente da dolori addominali, tenesmo, diarrea profusa (15-20 scariche al giorno) liquida, muco-ematica. Tali disturbi durarono circa una settimana: poi il tenesmo scomparve, la diarrea diminuì, dalle feci scomparve il sangue. Però l'a. rimase inappetente, di malessere: di tanto in tanto, nella giornata, avvertiva lievi dolori addominali, intanto che l'alvo si manteneva diarroico, e le feci, sempre liquide o semiliquide, contenevano abbondantemente muco.

A metà settembre insorse un nuovo episodio dissenterico simile al primo, su per giù della stessa durata: tuttavia l'a. rimase al suo lavoro, particolarmente gravoso data la stagione. Anche questa volta il periodo d'acuzie lasciò il posto ad un periodo di sofferenze intestinali subacute.

Al terzo accesso dissenterico, che insorse nei primi di novembre, ai soliti disturbi si accompagnò vivo dolore all'ipocondrio destro, con scapolalgia. Pochi giorni dopo comparve febbre a tipo intermittente quotidiano, poco elevata (38°-38°,5). Tali disturbi si mantennero invariati per alcune settimane, mentre si delineava un rapido peggioramento delle condizioni generali, e l'a. avvertiva penoso senso di peso all'ipocondrio destro, che aumentava progressivamente di volume.

Per queste condizioni, in dicembre si decise a chiedere ricovero ospedaliero: fu accolto nel nostro reparto il 14-XII-28.

Esame diretto: normotipo pallido, madido. Facies addominale. Decubito preferito supino. P. 112, ritmico, eguale, un po' vuoto. T. 38,2. R. 26. PMx. 160; Pmn. 95; I. O. 3 1/2 (Pachon).

Lingua impaniata. Nulla all'apparato circolatorio. *Torace* asimmetrico per slargamento della base destra, i cui spazi intercostali non sono evidenti, per edema della parete. Respiro ritmico, obliquo per ritardo dell'emitorace destro. Scarsa espansione respiratoria del margine polmonare d.; rari fatti bronchiali secchi diffusi su tutto l'ambito.

Addome asimmetrico per notevole tumefazione dei due quadranti superiori, segnatamente del destro, la cui parete, come la parete della regione lombare corrispondente, è edematosa. *Fegato* enormemente aumentato di volume: il margine superiore arriva al 3° spazio intercostale sull'emiclaveare, il margine inferiore sul prolungamento dell'ascellare anteriore arriva a circa due dita trasverse al disopra della spina iliaca a. s., taglia la linea mediana circa 1 cm. al disopra dell'ombelico, sul prolungamento della parasternale sin. si confonde con la massa splenica.

La superfice dell'organo è liscia, vivamente dolente; il margine è un po' arrotondato; la consistenza è diminuita; a volte sembra che tutta la faccia anteriore del lobo destro sia fluttuante, sebbene una vera fluttuazione non possa apprezzarsi distintamente, dato l'edema della parete. Non si palpa la colecisti.

Milza cospicuamente aumentata di volume e di consistenza: il polo superiore arriva alla 7ª costola sull'ascellare media; il margine antero-superiore esce dall'arcata costale sinistra qualche cm. all'esterno della parasternale, ed arriva all'ombelico; il polo inferiore, sul prolungamento dell'ascellare media, oltrepassa di circa 2 cm. l'ombelicale trasversa. L'organo è duro, indolente, a superfice liscia, uguale; lungo il margine anteriore si apprezzano due marcate incisure.

Urine: n. n. *Sangue*: Hb. 70 %; eritrociti 4.100.000; leucociti 6.500 (polin. n. 58; eos. 1; monoc. 12; linfoc. 26). R. W., M. T. R., S. G. R. negative.

Es. Feci: (da purgante salino): liquide, giallastre, alcaline, muco-ematiche. Numerosi leucociti ed emazie; numerose forme vegetative di endameba istolitica.

Es. radioscopico: sollevamento della cupola epatica, a contorno regolare. Seno costodiaframmatico libero.

Stabilita la diagnosi di *epatite amebica colliquata con raccolta voluminosa*, si iniziò prontamente, quantunque con scarsa fiducia (perchè l'esperienza della clinica testimoniava la modesta efficacia della cura medica nelle epatiti con vaste raccolte), un trattamento emetinico alla dose di 4 cg. *pro die*, in due iniezioni ipodermiche. A giustificare il nostro scetticismo, il trattamento specifico, col quale insistemmo per 12 giorni, rimase senza effetto non solo sulla febbre e sul reperto dell'esame diretto, ma anche su quello dell'esame coprologico: il 26-12, infatti, le feci erano più che mai ricche di amebe. Allora, sia perchè le condizioni generali continuavano ad aggravarsi, sia perchè comparivano segni di intolleranza al farmaco (vertigini, vomito, ipotensione, tachicardia); l'a. fu trasferito al reparto chirurgico per lo *svuotamento della raccolta.*

Il 29-12, sotto anestesia locale novocainica, fu praticata un'incisione parallela all'arcata del Poupart, 3 dita trasverse al disotto dell'arcata costale. La massa epatica, fluttuante, si trovò aderente al peritoneo parietale; con l'incisione ne venne fuori, sotto forte pressione, *più di 2500 cmc.* di materiale purisimile color cioccolato, denso, inodore.

All'esame microscopico tale materiale si dimostrò costituito da detriti fibrinosi, leucociti in disfacimento, emazie. Non furono rinvenute amebe; l'esame batterioscopico e culturale ebbe risultato negativo.

La cavità ascessuale fu drenata con lungette iodoformiche, e riparò rapidamente; la febbre cessò subito, e dopo circa un mese, in cui al trattamento chirurgico fu associato un secondo trattamento emetinico (28 cg. in 7 giorni), l'a. potè essere dimesso: nelle feci non si riscontravano più amebe da venti giorni, e le condizioni generali erano grandemente migliorate. All'atto della dimissione gli fu prescritta una cura stovarsolica. L'a. è stato rivisto in maggio ed in settembre 1929, in ottime condizioni di salute.

Caso VII. — Z. Domenico, di anni 28, bracciante, da Catania.

Malaria pregressa. Blenorragia cronica. *Mai sofferenze intestinali.*

Nei primi di giugno u. s., per alcuni giorni, malessere generale, cefalea, inappetenza. Successivamente forte rialzo termico preceduto da brivido. Per circa 12 giorni, febbre elevata (39°-39°,5) a tipo continuo largamente remittente. Poi vivo dolore alla base dell'emitorace destro, con scapolalgia, agitazione, dispnea. Un sanitario diagnosticò pleurite ed estrasse del liquido citrino. Persistendo invariati dolore e febbre, l'a. chiese ricovero ospedaliero.

Esame diretto: (5-VII-29): normotipo atletico. tonico, colorito. P. 116. T. 39°,2. R. 44. Pmx. 165; Pmn. 90; I. O. 7 (Pachon).

Apparato circolatorio senza reperti. *Apparato respiratorio*: respiro superficiale, obliquo per ritardo dell'emitorace destro. Versamento libero a destra. *Toracentesi*: circa 400 cmc. di essudato citrino. *Addome*: difesa muscolare a destra. *Fegato*: aumentato di volume (deborda 3 cm. sul prolungamento dell'emiclaveare), vivamente e diffusamente dolente; superfice liscia, margine regolare. *Milza* nei limiti. *Esame radiologico* (subito dopo la toracentesi): piccola quantità di liquido libero nel seno costodiaframmatico destro. L'emidiaframma d. appare uniformemente sollevato, a contorno regolare.

Puntura epatica esplorativa (IX sp. intercostale sull'angolare della scapola): si estraggono circa 70 cmc. di pus epatico color cioccolato, senza amebe nè germi. Nella cavità ascessuale si iniettano 4 cg. di emetina in 20 cmc. di soluzione fisiologica sterile.

3-7: esame feci da emissione spontanea: feci formate, non contenenti muco sangue parassiti cisti.

5-7: *feci* da purgante salino: rare forme vegetative di endameba istolitica.

Nelle *urine*, mucopus, leucociti, gonococchi.

Sangue: Hb. 80 %; eritrociti 4.200.000; leucociti 22.000. Polin. n. 78; eos. 1; linfoc. 14; monoc. 7.

Dal 5 al 12 luglio, 4 cg. di emetina al giorno, in due iniezioni ipodermiche.

8-7: apiressia. Il dolore è scomparso. Notevolissimo miglioramento subiettivo. Il volume del fegato è ridotto: l'organo è ancora leggermente dolente alla pressione.

12-7: l'apiressia si è mantenuta. Il fegato è rientrato nei limiti. Feci senza parassiti.

Dal 13 al 22 luglio 0,5 gr. di stovarsolo *pro die*. Dal 23 al 30 6 pillole di Yatren. Dal 1° al 10 agosto 2 cg. di emetina.

Il 15 agosto l'a. potè essere dimesso: gli esami fisico, coprologico e radiologico non davano reperti notevoli.

*
* *

La casistica su riferita non comprende che una parte dei casi di amebiasi epatica occorsi nella nostra clinica nel periodo di tempo (circa due anni) in cui lo studio dell'argomento è rimasto affidato a noi.

Così un contadino di 47 anni morì 24 ore dopo il suo ingresso in clinica per inondazione peritoneale di pus epatico; un operaio di 39 anni volle essere dimesso appena iniziato il trattamento emetico, e fu ricoverato in una clinica privata dove fu operato con esito di circa 500 cmc. di pus. Abbiamo appurato che il trattamento emefinico non fu continuato, e che il paz. venne a morte qualche settimana dopo. Altri 5 casi furono diagnosticati e per necessità curati solo ambulatoriamente; ancora 4 amebici con segni di epatite ci vennero inviati per l'accertamento coprologico.

Dalla cifra totale dei casi osservati (una ventina in circa due anni) risulta dunque ancora una volta la notevole diffusione dell'amebiasi epatica nelle nostre regioni; va aggiunto che per la grande maggioranza dei nostri ammalati non restava alcun dubbio sull'origine autoctona dell'infezione. Del resto tale questione, che 20 anni fa sarebbe stata fondamentale, oggi riveste solo un'importanza secondaria, dato che in Italia, come altrove e prima che altrove, sono stati dimostrati numerosi focolai endemici di amebiasi, in Sicilia per opera della nostra Scuola (M. Ascoli, Izar, Iuspa, Ferro, anfilippo, Pappalardo, Moretti).

Nella maggior parte dei nostri ammalati i segni della localizzazione epatica sono stati preceduti da quelli della localizzazione intestinale (6 sui 7 casi riferiti). Tuttavia, il caso VII, in cui nell'anamnesi non figurava alcuna sofferenza enteritica, certifica luminosamente la nozione, di grande portata pratica, che la prima localizzazione può rimanere assolutamente muta e l'infezione manifestarsi primariamente con un'epatite.

Il periodo di tempo intercorso fra le due manifestazioni è stato vario: 7 giorni nel caso III, circa 20 nel II e nel IV, tre mesi nel VI, sei nel V, un anno nel I.

Dal punto di vista delle *cause predisponenti*, è da rilevare che in tre dei nostri casi figurava la malaria ed in due l'alcoolismo. *Nel caso I forse è stato in giuoco un fattore predisponente che finora nessun Autore ha avuto occasione di segnalare.* Questo ammalato, come abbiamo visto, incoraggiato dai benefici tratti da una cura stovarsolica, si affezionò al farmaco e ne fece uso quasi continuativo per circa sei mesi, cioè fino alla comparsa dei fenomeni epatici. Naturalmente, qui torna difficile precisare nella sua entità la responsabilità dell'arsenico nella produzione della metastasi: ma è ancora più difficile, tenendo presente la nota azione del metalloide sulla cellula epatica, scartare l'ipotesi che l'abuso del farmaco abbia agito, in misura maggiore o minore, come elemento predisponente.

In tutti i nostri casi l'*accertamento coprologico* confortò e facilitò la diagnosi etiologica. Abbiamo sopra accennato che l'esperienza della Clinica non ci consente di sottoscrivere all'affermazione di molti AA., che le amebe non si trovino nelle feci in molti casi di epatite. La discordanza, almeno in parte, va probabilmente ricondotta alla difficoltà che l'accertameno coprologico può offrire in alcuni casi. Di tale difficoltà fa fede il nostro caso I,

nel quale furono rinvenute poche forme cistiche soltanto al terzo esame di feci.

I *sintomi* cardinali della sindrome epatica sono stati nei casi nostri quelli descritti da tutti gli AA. e dai trattatisti: *dolore, febbre, epatomegalia.*

Il *dolore* è ordinariamente a tipo gravativo o puntorio; suole irradiarsi verso la regione scapolare destra, si esacerba nella stazione eretta, nel decubito laterale destro e con le ampie escursioni del diaframma (inspirazioni profonde, colpi di tosse). In alcune epatiti colliquate esso può presentare un massimo d'intensità in corrispondenza dell'ascesso, la cui dimostrazione e la cui ricerca ne risultano così grandemente agevolate. In generale, esso è più o meno acuto, e può avere una tale intensità da predominare nel quadro morboso, come nel nostro caso I, in cui, nell'ignoranza dei precedenti dissenterici dell'infermo, la sintomatologia prevalentemente dolorosa e la difesa muscolare dell'emiaddome destro avrebbero reso possibile la confusione diagnostica con un attacco appendicolare o colecistico.

Per quanto riguarda la *febbre*, nei nostri pazienti essa è stata quotidiana intermittente, con elevazioni variamente intense (38°,5-40°,5), ordinariamente precedute da brivido; però è noto che essa non suole rivestire un tipo uniforme e caratteristico.

L'*epatomegalia* è anch'essa, nel massimo numero dei casi, sfornita di note caratteristiche. Quando il processo tende alla circoscrizione in prossimità di uno dei due limiti questo può presentarsi corrispondentemente deformato nella sua configurazione (casi III, IV, V, VII).

In 4 dei nostri casi (I, II, V, VII) si rinvenivano segni di *reazione della pleura destra*: nel I un leggero sfregamento, negli altri tre una vera pleurite essudativa.

A carico del *quadro ematologico*, in tutti i nostri casi fu riscontrato un certo grado di anemia (tasso eritroglobulare da 2,5 a 4 milioni) normo- o lievemente ipocromica. Una netta leucocitosi fu osservata solo nei casi I, V e VII. L'eosinofilopenia, che secondo alcuni AA. costituirebbero in queste forme un reperto frequente, non fu osservata in nessun caso.

*
* *

Prima che si conoscessero l'etiologia dell'epatite amebica colliquata ed il suo trattamento specifico, tutti gli ascessi del fegato diagnosticati erano affidati al chirurgo. I risultati erano allora, nelle forme amebiche, quanto mai modesti: perchè in molti casi, svuotata e drenata la cavità ascessuale, il parassita restava nell'organo a proseguirvi indisturbato la sua azione deleteria, frustrando il beneficio dell'atto operativo. Di questa evenienza, oramai anacronistica, fa fede uno dei casi ad esito infausto cui abbiamo più sopra accennato.

Quando, scoperta l'etiologia dell'ascesso amebico, fu saggiato in esso il trattamento emetinico, si vide che gran parte delle epatiti dispensano dall'intervento chirurgico, essendo prontamente e quasi miracolosamente giustiziabili dalla sola cura specifica. L'indicazione dell'epatocentesi o dell'epatotomia fu allora limitata, da vari AA., ai casi con raccolta molto voluminosa, o inquinata da batteri, ai casi di emetino-resistenza, ecc.

Successivamente furon viste guarire e riassorbirsi, con la sola cura emetinica, anche raccolte cospicue ed infette: e si delineò la tendenza a negare la necessità e persino l'utilità dell'intervento operativo in tutti i casi (in Italia, Pontano).

Si cadde così nell'eccesso opposto: in quanto che è ben vero che talune, anzi molte, epatiti colliquate, anche con raccolta relativamente voluminosa, sono suscettibili di guarire col solo trattamento chemioterapico: ma non è meno vero che ci si può trovare di fronte ad altri casi, come il nostro VI, in cui l'emetina non dimostra alcuna influenza apprezzabile sulla metastasi, e nei quali quindi non è lecito indugiare a giovarsi dell'epatocentesi o a chiedere aiuto al chirurgo.

***

In relazione a queste condizioni, la diagnosi differenziale fra forme colliquate e forme non colliquate può acquistare un'importanza pratica considerevole.

Va premesso, a questo proposito, che la discussione, tuttora accesa, intorno all'esistenza o meno di epatiti *acute definitivamente* non colliquate non ha molta importanza dal punto di vista pratico. In realtà, nei casi del genere è difficile confutare che si tratti di forme in cui il periodo colliquativo è più o meno prolungato, o di quelle forme iniziali in cui accanto a focolai di congestione, di infiltrazione e di necrosi incipiente l'anatomopatologo trova zone, sia pure miliari, di tessuto colliquato. Data questa pregiudiziale di ordine istopatologico, anzi, si può dire che, in senso stretto, in nessun caso di epatite amebica può clinicamente escludersi l'esistenza di processi parenchimali colliquativi.

Ma l'aspetto pratico della questione è ben altro. Al letto dell'ammalato, posta la diagnosi di epatite amebica, può delinearsi la necessità di escludere o dimostrare la presenza di *vaste raccolte purulente in seno all'organo.*

Anche ridotto a questi termini, il problema non è sempre di facile soluzione. I sintomi clinici (dolore, epatomegalia, febbre, leucocitosi, ecc.), prescindendo da quei rari casi in cui la circoscrizione del dolore costituisce un segno prezioso, non hanno, da questo punto di vista, alcun particolare significato, essendo perfettamente identici nelle due forme. Un certo valore, in un numero limitatissimo di casi acuti, può darsi alla *durata* dell'affezione epatica: si tratta dei casi molto recenti, che vengono all'osservazione dopo appena alcuni giorni o qualche settimana dall'inizio, col reperto di un fegato più o meno uniformemente aumentato di volume, non deformato, e nei quali l'esistenza di un vasto processo fuso può escludersi con molta probabilità. In altri casi, si suole accordare un'importanza notevole ai segni fisici o radiologici di *circoscrizione* del processo, che li produce svolgendosi verso la periferia (deformità della cupola diaframmatica d. o del margine palpabile dell'organo).

Ma in un terzo gruppo di casi, che non sono fra i più rari, in cui l'ascesso o si forma nello spessore dell'organo, o verso una superficie inaccessibile (faccia inferiore), o, pur svolgendosi verso una superficie esplorabile, non arriva a deformarla, può tornare praticamente impossibile dimostrare od escludere l'esistenza della raccolta in base ai soli criteri forniti dall'esame diretto e dall'esame radiologico.

In tali condizioni, la conclusione può chiedersi soltanto all'esito della *puntura esplorativa.*

Dimostrati, da molti AA., praticamente infondati i presunti pericoli a cui essa avrebbe esposto, la puntura epatica esplorativa è stata screditata

sulla base di argomentazioni che avevano un peso notevole quando essa veniva considerata soltanto come un ausilio alla diagnosi etiologica. In passato, infatti, si ricorreva alla puntura esplorativa in presenza di un processo epatico di natura dubbia, per fondare sulla dimostrazione del pus caratteristico la diagnosi di ascesso dissenterico del fegato. Si obiettò, allora, che la p. e. può avere risultato negativo in casi con ascesso profondo, o di piccole dimensioni, o a contenuto molto denso.

Col progredire delle nostre conoscenze sulla esistenza delle epatiti amebiche non colliquate, dal punto di vista della diagnosi etiologica la p. e. ha naturalmente perduto ogni valore: ma la sua indicazione può oggi riaffermarsi, in un numero molto più limitato di casi, quando si debba, come abbiamo detto, stabilire se l'azione del parassita abbia prodotto nell'organo un cospicuo processo colliquato.

Beninteso, l'esito negativo è sempre soggetto a cauzione: ma è innegabile che da questo nuovo punto di vista le cennate obiezioni perdono molto del loro valore. Infatti, gli ascessi piccoli sono trascurabili, perchè in generale la sola cura medica è sufficiente a guarirli; gli ascessi profondi, quando sono di dimensioni notevoli, data l'inoffensività della puntura esplorativa, che nella stessa seduta può ripetersi parecchie volte, in varie direzioni ed a varia profondità, spesso sono anch'essi più o meno agevolmente dimostrabili; ed infine, per quanto denso, quando è vero pus costituito il contenuto dell'ascesso, con un ago sufficientemente grosso, (2 mm.) si aspira sempre: a meno che non vogliano impropriamente definirsi come « ascessi a contenuto denso » delle aree necrobiotiche in uno stadio precolliquativo, delle quali l'emetina o produce la *restitutio ad integrum* od accelera la colliquazione (Ferro).

*
* *

Per quanto riguarda la cura medica delle epatiti amebiche, l'attività dell'alcaloide dell'ipeca è ancora ben lungi dall'essere eguagliata dagli altri rimedi proposti. Infatti tutti gli altri antiamebici, alcuni dei quali possono adoperarsi con molta fiducia nella amebiasi intestinale (stovarsolo, yatren, rivanolo, ecc.), saggiati di fronte alle localizzazioni epatiche dimostrano, nei casi favorevoli, un'efficacia ben modesta rispetto all'emetina: ed in parte dei casi si rivelano del tutto inefficaci (1). Ad ogni modo, essi sono vantaggiosamente utilizzabili come rimedi associati all'emetina, a cicli alterni; e possono diventare preziosi nei casi di emetino-resistenza o di intolleranza al farmaco.

Un punto che forse merita e richiede una revisione è quello che riguarda la *posologia dell'emetina*. In tutti i trattati, anche nei più recenti, è consigliata la somministrazione di dosi quotidiane che vanno da un minimo di 6 cg. ad un massimo di 10-12, fino alla quantità complessiva di 1,5 cg. per kg. di peso corporeo durante tutto il periodo di cura.

In generale, almeno nelle nostre regioni, tali dosi si dimostrano eccessive e pericolose. In vista del potere cumulativo dell'emetina, delle notevoli differenze della tolleranza individuale, dei gravi danni sull'apparato circolatorio e sul sistema nervoso che in vari casi ebbe occasione di constatare, infine della provata sufficienza di una posologia più prudente (mentre in

(1) Cfr., per es. il nostro caso V, in cui l'yatren produsse un miglioramento notevole ma temporaneo: infatti 2 mesi dopo l'a. tornò con gli stessi disturbi.

determinati casi, come il nostro VI, anche dosi maggiori possono risultare egualmente inoperanti), il nostro Maestro è pervenuto da un lato a dosare il farmaco con maggiore parsimonia, e dall'altro a giovarsi per regola di una cura combinata (emetina, stovarsolo, yatren ecc.).

L'entità delle dosi di emetina usate dalla nostra Scuola è diversa nelle forme intestinali ed in quelle epatiche; in queste che qui ci interessano, si somministrano 2-4 cg. di alcaloide *pro die* per 7-12 giorni, sorvegliando attentamente il paziente, e ripetendo il trattamento emetinico a varia distanza di tempo, alternamente con gli altri trattamenti antiamebici (stovarsolo, yatren).

La bontà e sufficenza dei risultati terapeutici ottenibili con questa posologia è testimoniata dalla casistica su riferita: in essa, infatti, nei primi 5 casi si ottenne la scomparsa dei parassiti dalle feci ed un miglioramento subiettivo ed obiettivo molto prossimo alla guarigione somministrando rispettivamente 28-32-10-20-14 cg. di emetina; mentre nel caso VI, in cui esisteva una vasta raccolta epatica, la somministrazione di 48 cg. dell'alcaloide rimase senza effetto non solo sulle condizioni generali e locali, ma anche sul reperto coprologico.

Ricordiamo ancora che nel 1924 dalla nostra Scuola (Pappalardo, *Riforma Med.*, 1924) sono stati segnalati i vantaggi realizzabili con la somministrazione dell'emetina per via rettale, somministrazione che garantisce l'arrivo al fegato di concentrazioni di alcaloide multiple rispetto a quelle effettuate dalla somministrazione sottocutanea o sanguigna. I risultati terapeutici ottenuti nei casi IV e V fanno fede della bontà del metodo e ne incoraggiano la diffusione.

Catania, ottobre 1929-VII.

RIASSUNTO.

Dopo aver riassunto nei suoi elementi più salienti l'etiopatogenesi delle localizzazioni epatiche dell'amebiasi, l'A. accenna al polimorfismo anatomico e clinico di esse, per cui in genere le classificazioni proposte dai vari AA. risultano insufficienti sia di fronte alla critica teorica, sia di fronte alla applicazione pratica. L'A. ritiene che ai fini della pratica possa bastare la distinzione delle epatiti in *acute, subacute e croniche*, precisando — fin dove ciò è possibile — il più importante carattere anatomico della lesione con l'aggiunta della qualifica *colliquata* e *non colliquata*.

Riferendo poi su sette casi osservati nella Clinica Medica di Catania, l'A. fa alcuni rilievi generali relativi principalmente: ad una probabile causa predisponente finora non segnalata (abuso di preparati arsenicali antiamebici); alle difficoltà della diagnosi differenziale fra forme colliquate e forme non colliquate; alla revisione delle indicazioni della puntura esplorativa epatica; alle indicazioni dell'intervento chirurgico; ai pericoli del trattamento emetinico ed alla provata sufficienza di una posologia più prudente di quella consigliata da molti AA., ed infine ai vantaggi realizzabili con la somministrazione rettale dell'alcaloide.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVII Roma, 1° Maggio 1930 Num. 5

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - P. Fornara: *Sopra un caso di meningite purulenta a pseudo-meningococchi in bambina eredoluetica.* — II. - V. Cantalamessa: *Sindromi di Landry a forma polinevritica in soggetto sifilitico.* — III. - R. Gosio: *Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale Maggiore della Carità di Novara
Reparto ed Ambulatorio pediatrico - Brefotrofio provinciale.

Sopra un caso di meningite purulenta a pseudo-meningococchi in bambina eredoluetica

per il dott. prof. Piero Fornara, medico-primario.

Il 6 agosto c. a. sono stato chiamato a consulto a Varallo Pombia dal medico condotto dott. Agostinetti per una bambina di 4 anni che da tre giorni presentava febbre elevata e sintomi meningei: il medico curante sospettava — indotto a ciò sopratutto dal criterio epidemiologico — una forma meningea di malattia di Heine-Medin.

Quando visito la bambina trovo: bambina assai gracile con facies congesta, in stato di delirio, alternante con periodi di depressione: t. 40,4; polso 180; respiro 28; sindrome meningitica discreta con modesta rigidità del capo e della colonna vertebrale, dermografismo rosso intenso, iperalgesia: nessun accenno a paralisi: i riflessi tendinei e periostei sono evidentemente esagerati. Eseguo una puntura lombare: il L. C. R. esce torbido, a goccie ravvicinate: l'esame microscopico del sedimento dimostra una leucocitosi con polinucleosi prevalente (80 %) e mette in evidenza la presenza di non numerosi diplococchi a chicco di caffè, grampositivi, prevalentemente esocellulari.

La parte limpida del liquor — ottenuta per centrifugazione — esaminata, contiene gr. 1,20 ‰ di albumina, dà reazione di Pandy e di Nonne Apelt fortemente positiva, reazione di Tacconi positiva a tipo encefalitico, reazione di Weichbrodt positiva (opalescenza immediata): glicorachia gr. 0,25 ‰. Benzoino colloidale 122122112.222000.0.

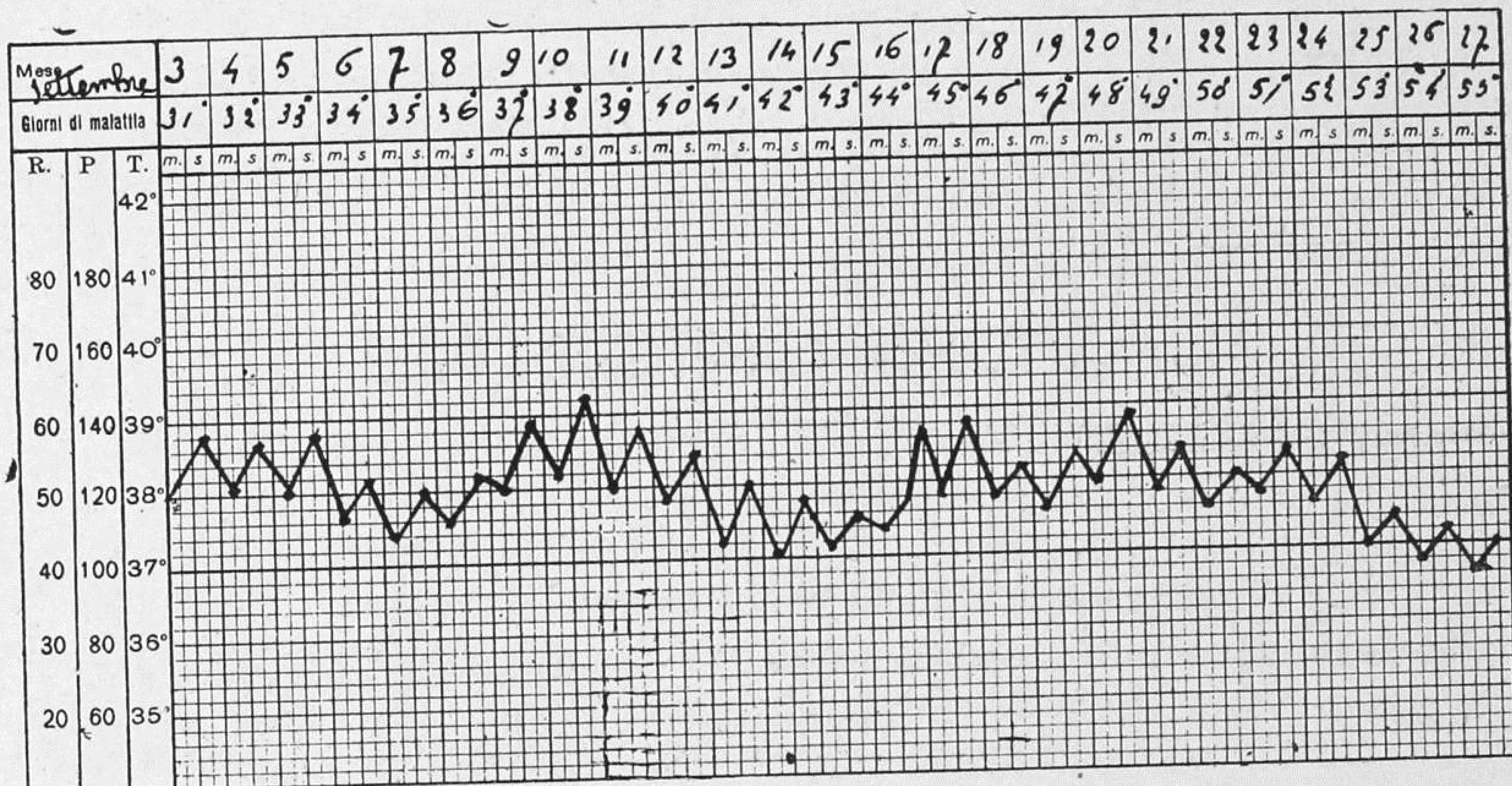
Consiglio al curante di iniziare subito una cura di siero antimeningococcico ed esso esegue quotidianamente iniezioni endomuscolari di siero antimeningo ISM e di urotropina: la temperatura si abbassa un poco ma le condizioni generali persistono invariate.

Il giorno 11 rivedo la bambino: la t. è a 38,8: le condizioni psichiche sono migliorate, ma persistono invariati i sintomi meningei: eseguo una nuova puntura lombare: il liquor è opalescente; contiene (esaminato un'ora dopo la puntura) 130 cellule per mmc., di cui 50 % polinucleati e 50 % linfociti e albumina gr. 0,66 ‰; glicorachia gr. 0,25 % B. C. 220002222211100.0.

All'esame microscopico si trovano ancora i suddescritti diplococchi: eseguo una iniezione endorachidea di 10 cm. di siero antimeningococcico.

Il 27 agosto sono chiamato a rivedere ancora una volta la piccina: continua a presentare febbre di tipo irregolare, con poussées inspiegate e con periodi di apiressia: i sintomi meningei sono quasi scomparsi; la bambina lamenta cefalea ed è molto deperita: il medico dopo 10 iniezioni endomuscolari di siero antimeningococcico le ha sospese da 5 giorni: una puntura lombare dà liquido torbido con 880 cellule, albumina gr. 1,20. BC. 1122221122212000.0.

Consiglio il ricovero in Ospedale ed il 3 settembre, la bambina viene infatti condotta nella mia sezione: la bambina appare molto deperita: pesa Kg. 10,500: lamenta cefalea, ma non presenta più alcun sintomo meningeo: nuca e colonna vertebrale sono libere e flessibili: persiste il demografismo rosso. La curva termica — che annetto — presenta un tipo irregolare di febbre con acme di febbre intermittente.



Il 3: P. L.: liquor opalescente, cellule 820, albumina gr. 0,60 %, glicorachia gr. 0,20 ‰. BC. 11110.21222.2.0000.0. L'esame microscopico del sedimento riconferma l'esistenza dei già descritti diplococchi: seminato in agar semplice, agar-liquido ascitico, agar-liquido di idrocele, cresce rigogliosamente in tutti i tubi un analogo diplococco, grossolano, grampositivo, non mi è possibile eseguire le diverse prove delle fermentazioni dei diversi zuccheri: le prove di agglutinazione eseguite con sieri agglutinanti testo dell'Istituto Pasteur di Parigi per meningococco e para-meningococchi riescono negative e negativa pure è la prova di agglutinazione col siero della paziente.

Si inizia una cura di iniezioni endomuscolari di vaccino antimeningococcico J. S. M., di yatrén-caseina, di punture lombari evacuatrici semplici.

Il 6 il liquor è opalescente: cellule 600. Alb. gr. 0,6 %. Glicorachia 0,20 ‰ BC. 111112222120000.0.

Il 7 il liquor è quasi chiaro: cellule 260. Alb. gr. 1 ‰. Glicorachia 0.20 ‰ BC. 111112222221000.0.

Il 9 il liquor è torbido: cellule 3350. Alb. gr. 1 ‰. Glicorachia 0,15 ‰ BC. 1211122122222000.0.

L'esame microscopico e culturale riconfermano l'esistenza dei diplococchi; il 10 il liquor è torbido ed ematico, esce a goccie lente: cellule 2660, alb. gr. 1,20 ‰; l'11 il liquido è pure torbido ed ematico: se ne ottengono poche goccie; cellule 2400. Albumina gr. 1,20 ‰.

Il 12 il liquor è opalescente, ancora un po' ematico: se ne ottengono 5 cmc. cellule 840. Alb. gr. 1,20 ‰. Glicor. 0,25 ‰ Benz. Coll. 111112222220020.0.

Il 13 il liquor è opalescente chiaro: se ne ottengono 15 cmc. cellule 240: Alb. gr. 1,20 ‰. Glic. gr. 0,22 ‰ BC. 111022101201120.0.

Il 15 il liquor è opalescente, abbondante: cellule 800. Alb. gr. 0,60. Glic. gr. 0,20‰.

Il 16 il liquor è torbido, purulento: cellule 3300, alb. gr. 9,60‰, glic. gr. 0,17 ‰, BC. 111002220.2222100.0.

Il 20 il liquor è torbido, ma fluisce abbondante: cellule 4000, alb. gr. 1,20 ‰, glic. 0,15 ‰, BC. 11102001222222.0.

Una così intensa ripresa di purulenza del liquor, combinata con una lieve ripresa febbrile, senza ritorno di sintomi meningei, salvo un po' di cefalea, riesce difficile a spiegarsi dopo i diversi periodi di miglioramento del liquor: la cutireazione e

l'intradermoreazione tubercolinica eseguiti all'ammissione e ripetute per 2 volte riescono sempre negative: una cavia inoculata in peritoneo col sedimento del liquor sta perfettamente bene, uccisa dopo 45 giorni dall'inoculazione essa non presenta alcun segno, all'autopsia, di lesione tubercolare. Penso allora di eseguire, pur in assenza di ogni sintomo clinico presuntivo, la ricerca sierologica di una eventuale lue congenita: sul sangue della paziente la Wassermann è debolmente positiva e la Meinike IV è fortemente positiva ed analogo risultato danno col siero della madre: sul siero del padre invece esse sono negative.

Eseguo allora la Reazione Wassermann anche col L. C. R. dell'ultima puntura lombare (dopo 18 ore) col seguente risultato: R. W. col L. C. R. fresco ++ con 0,1-0,25+++ con 0,510,75 e 1,0 di liquor. R. W. col L. C. R. inattivato negativa a tutte le dosi.

Già il giorno 20 ho iniziato una cura di autoliquor terapia iniettando sotto cute mezzo cmc. del liquor estratto.

Il 22 nuova P. L.: liquor opalescente: cellule 540, alb. 0,60, glic. 0,30, BC. 111002222222200.0=autoliquor terapia di 1 cm.

Il 23 inizio una cura antiluetica; iniezioni ebdomadarie endomuscolari di Neo JCJ alla dose di 5 cntg.: frizioni quotidiane di unguento cinereo, continuo l'autoliquor terapia a dosi progressive fino a 3 cmc.

Il 25 L. C. R. chiaro: cellule 333, alb 0,60, glic. 0,30 %, BC. 111001122222200.0.

Il 27 L. C. R. chiaro: cellule 250, alb. 0,60, glic. 0,30 %, Ben. Coll. 011000122222l100.

Il 30 L. C. R. chiaro: cellule 200, alb. 0,60, glic. 0,40 %, BC. 011112210222110.0.

La bambina viene portata a casa il 1° ottobre: il medico curante continua a casa la cura antiluetica iniziata: da 6 giorni è del tutto apirettica: peso Kg. 11.200.

Il 10 ottobre mi viene riportata a visita ambulatoria: B. è sempre senza febbre: è alzata tutto il giorno, vivace, allegra: è ingrassata: pesa Kg. 13.600. Eseguo una puntura lombare: L. C. R. limpidissimo; a goccie ravvicinate: cellule 12 per mmc., alb. gr. 0,60 %, glicor. gr. 0,40 %, BC. 000000222222200.0.

La bambina viene riportata a casa con le raccomandazioni di continuare la cura antiluetica: la rivedo in visita ambulatoria il giorno 11 novembre: pesa Kg. 16.500: sta perfettamente bene: il liquor è limpidissimo: contiene 4 cellule, alb. gr. 0,32, glicor. 0,55 ‰, dà Pandy, Nonne Apelt, Tacconi debolmente positive. BC. 000000122210000.0

I parenti che da tempo considerano la bambina perfettamente guarita hanno sospesa ogni cura da 15 giorni e si rifiutano di continuarla o di riprenderla in proseguo di tempo.

Il caso che ho presentato e che viene illustrato in modo assai convincente dall'esposizione dei reperti delle 22 punture lombari, mi ha dato assai da faticare, assai da pensare, prima che giungesse al felicissimo esito finale: si trattava di una meningite purulenta, iniziata come tale in modo acutissimo e violenta fin dall'inizio, di cui l'esame microscopico del l. c. r. tosto suffragato dall'esame culturale, dimostrò la dipendenza da un diplococco che i dati morfologici, culturali ed il comportamento rispetto ai sieri agglutinanti specifici, permettono di considerare come uno pseudomeningococco, se pure il non avere eseguito le prove di fermentazione dei diversi zuccheri non ci permette di identificarlo esattamente.

La cura consigliata ed eseguita che fu in primo tempo una cura di siero antimeningococcico, prevalentemente endomuscolare e due volte per iniezione endorachidea, non diede i risultati sperati: continuava la febbre se pure meno alta che ai primi giorni, continuavano i sintomi meningei ed il liquor persisteva ad essere fortemente corpuscolato: ricoverata in Ospedale in un periodo di tempo in cui per il pericolo di una anafilassi (che può essere realmente grave in questi casi) non si poteva riprendere dopo 22 giorni d'arresto la sieroterapia, eseguo una cura di iniezioni endomuscolari, di stockvaccino meningococcico, di iniezioni endomuscolari di eteroproteine, di punture lombari evacuatrici: le condizioni generali paiono migliorare, la curva febbrile si abbassa, i sintomi clinici meningei svaniscono, il liquor si fa più chiaro, quando dopo 4 giorni si nota una ripresa della

febbre, un ritorno della cefalea, se pure non dei sintomi meningei, ed il liquor ritorna francamente purulento: per un po' di giorni il liquor esce a gocce molto lente e molto scarse, commisto a sangue e già si sospettava che la meningite si fosse saccata e si presentasse il grave quadro della « piocefalia », quando nelle successive punture lombari il liquor torna a fluire abbondante, a getto, opalescente ma bianchiccio, e non xantocromico: dopo un periodo di nuovo miglioramento si ha di nuovo una ripresa della febbre, che non si era però mai definitivamente abbassata alla norma, della cefalea, della purulenza del liquor; inizio allora — sospesa la vaccinoterapia — l'autoliquorterapia e intanto mi affanno a ricercare se esiste qualche nascosto motivo che possa spiegare una tale ostinazione nel ripetersi e nel riesaltarsi del processo meningitico: e le ricerche mettono in evidenza in modo indubbio che la bambina è una luetica congenitale: essa ha infatti Wassermann positiva non solo nel liquor — che, come vedremo potrebbe interpretarsi come reazione aspecifica — ma anche nel siero di sangue e pure la madre ha come la bambina Wassermann debolmente positiva e Meinicke IV fortemente positiva: il padre ha invece tutte le reazioni sierologiche negative, il che potrebbe indurre a discutere sulla patogenesi della lue della bambina (lue paterna antica ed attualmente latente o lue congenita di II a generazione materna o lue congenita di II a mano?).

Si inizia tosto una attiva cura antiluetica, combinata sempre con l'autoliquorterapia, e definitivamente la febbre cade, la cefalea scompare, le condizioni generali migliorano, così che il peso in 40 giorni cresce di quasi un terzo (da 11.200 a 16.500) ed il liquor diventa definitivamente chiaro.

Credo quindi che il caso in questione possa, con ogni probabilità di esattezza, diagnosticarsi come « caso di meningite da pseudomeningococco in soggetto eredoluetico » e come tale esso si presta a qualche considerazione interessante assai, per me, in quanto mi permette di ritornare sulla questione del comportamento delle malattie intercorrenti nei luetici congenitali e di riprendere la discussione delle reazioni di Wassermann positive specifiche ed aspecifiche sul liquido cefalo-rachidiano. Sono due questioni che sono in qualche punto tra di loro connesse.

Fin dal 1923 io pubblicavo un lavoro, per allora abbastanza esteso, sulle reazioni di Wassermann positive aspecifiche del liquido cefalo-rachidiano (1) e — citando gli autori stranieri che si erano occupati dell'argomento — esponevo alcuni miei casi, i primi della letteratura italiana, in cui nel corso di una pachimeningite tubercolare da Pott, di meningite tubercolare, il liquido cefalo-rachidiano fresco, non inattivato, presentava una Wassermann positiva. Dopo quel mio lavoro, altri autori anche in Italia confermarono questa possibilità e Rizzo (2), Santonè (3), Pilotti (4), Pagliari (5) hanno confermato di avere trovato un tale reperto in casi in cui si poteva escludere l'esistenza di una sifilide.

Ritornerò presto sull'argomento, raccogliendo le mie note sparse qua e là in questi cinque ultimi anni e pubblicando le mie numerose osservazioni in proposito, ancora inedite.

Dalla mia succitata pubblicazione, dalle pubblicazioni degli autori nominati, dalle mie ulteriori osservazioni risulta che, in un certo numero di casi di reazioni meningee non sifilitiche, a tipo sieroso od a tipo purulento, con aumento notevole dell'albumina e delle globuline, la reazione di Wassermann può essere positiva sul liquor fresco, recente e non inattivato, e presenta spesso — non sempre però — la caratteristica su cui io sovratutto

e per il primo ho insistito, che tali Wassermann sono più fortemente, più nettamente positive nelle provette in cui ci sono piccole dosi di liquor che in quelle in cui ce ne sono forti dosi, fatto questo che parecchi altri autori hanno di poi confermato, cosicchè Cevelotto (6) nella sua relazione al XXXII Congresso Italiano di Medicina Interna del 1926, citava come carattere di reazione aspecifica questo decrescere della positività coll'aumentare della quantità di liquor, attribuendo però al Rizzo la paternità di questo segno.

La questione di queste reazioni di Wassermann positive sul liquor in malattie non sifilitiche delle meningi deve però sempre essere discussa con prudenza e con coscienza, discutendo per ogni singolo caso se non si può pensare che la malattia stessa di natura non luetica sia apparsa in individuo luetico, attivando così — in modo aspecifico — la reazione di Wassermann che poteva prima essere negativa: è una ipotesi che è stata emessa da molti autori e che deve realmente essere presa in considerazione: infatti, in un ulteriore mio studio sul comportamento clinico e sierologico degli eredoluetici nel corso di malattie intercorrenti (7), riferivo parecchi casi personali che mi permettevano di concludere che, se il comportamento clinico dei luetici per lue congenita di fronte alle malattie intercorrenti, salvo casi eccezionali, non presenta nulla di caratteristico, nulla di anormale, nulla di notevole, si osserva invece di frequente in essi una riattivazione della reazione di Wassermann durante il decorso della malattia intercorrente: e citavo casi desunti dalla letteratura, in cui un tale comportamento pareva presentarsi anche nel corso di malattie infettive intercorrenti del sistema nervoso centrale, osservandovi allora, ora l'attivazione della Wassermann nel siero di sangue, ora quella della Wassermann nel liquor.

Citavo così accanto ai casi di Jahnel (8), Zaloziecki (9), Eicke (10), Kramer (11), Zadeck (12), ai miei di meningite tubercolare con Wassermann positiva nel liquor, in cui nessun dato esisteva che parlasse per una coesistente sifilide, i casi di Mucha (13), di Jahnel (8), di Hutinel e Merklen (14) a cui posso aggiungere quelli di Stoeber e di Samaja (15) in cui la meningite tubercolare era comparsa in un individuo sicuramente sifilitico e ricordavo come Plaut (16) sostenga che in tutti questi casi si trattava di meningiti non sifilitiche sopravvenute in individui sifilitici e come, per conseguenza dell'infiammazione meningea, si abbia un aumento della permeabilità delle meningi, sì che le « *reagine* » luetiche già presenti nel sangue passerebbero anche nel liquor.

Per l'encefalite epidemica Dircks-Dilly, Ramond (17), Lortat-Jacob e Hallez (18), Roger (19), Jeanselme (20), Achard e Leblanc (21) descrissero casi con Wassermann positiva nel sangue, sostenendo trattarsi di reazione specifica per preesistente lue dei pazienti (che è considerata da alcuni di essi come fattore predisponente per l'encefalite): Duhot e Crampon (22) descrissero casi con Wassermann positiva nel liquor, irregolare ed atipica che diventa negativa in convalescenza, che coesiste con Wassermann negativa nel sangue e che viene considerata da questi autori come reazione aspecifica; René Faure (23) in una tesi ispirata da Ramond raccoglie un notevole numero di casi fino allora pubblicati di encefalite in cui fatta la Wassermann notando che essa risulta positiva nel 10 % dei casi. Io ho già comunicato un caso (24) di paralisi del facciale a inizio febbrile, con reazione meningea e con sintomi encefalitici, in cui constatai pure una Wassermann positiva nel sangue durante il periodo acuto, considerabile come reazione specifica.

Per la malattia di Heine-Medin, Plaut, Rehm e Schottmüller (25) (26) scrissero di aver trovato in un certo numero di casi una Wassermann positiva nel sangue durante il periodo acuto, interpretabile come reazione aspecifica: ma in alcuni casi si tratta di coesistenza di sifilide con poliomielite anteriore acuta, come nel caso recentemente pubblicato da Babonneix (27): è inoltre da notare che come già Lavergne (28) in un caso, recentemente Payon e Massot (29) nell'ultima epidemia di poliomielite anteriore acuta di Marsiglia, trovarono una coesistente lue in 3 casi su sei di forma meningea della poliomielite e sostengono un'azione predisponente della lue per la comparsa di una forma meningea della malattia di Heine-Medin, o, secondo il concetto e l'espressione di Marcel Lavergne, una sensibilizzazione delle meningi da parte della lue per le infezioni acute.

Infine esiste nella letteratura un certo numero di casi di meningite purulenta nel corso di una lue: anche qui esistono dei casi in cui si discute se la Wassermann positiva trovata nel liquor è una Wassermann aspecifica e sono i casi di Kramer che, accanto ad una meningite tubercolare ebbe Wassermann positiva isolata nel liquor in un caso di meningite meningococcica: sono i casi di Zadek che ebbe lo stesso reperto in tre casi di meningite meningococcica, in un caso di meningite pneumococcica. Ma in altri casi si tratta di Wassermann specifica per coesistente lue, nel corso di malattia intercorrente: è il caso di Mucha (13) che fin dal 1911 comunicava accanto a due osservazioni di meningite tubercolare, una di meningite purulenta otogena con Wassermann positiva nel liquor e nel sangue in un luetico già curato con 606: è il caso di Horn (30) che pubblicò l'osservazione in una meningite pneumococcica in un luetico, con Wassermann positiva nel sangue e sul liquor; di Rieder (31) che in una donna di 24 anni che, dopo una caduta presentò una meningite pneumococcica ebbe a trovare una Wassermann positiva nel sangue e nel liquor che divennero negative a guarigione ottenuta: è il caso di Audouard (32) che espone il caso di una meningite pseudomeningococcica in cui due mesi dopo l'inizio della meningite trascinatasi per le lunghe, comparve una paralisi dolorosa delle due gambe con disturbi trofici e vasomotori: la Wassermann e la Sachs Georgi erano positive ed una cura mercuriale portò rapidamente alla completa guarigione.

Più interessanti per noi sono i casi di meningite purulenta di varia natura nel corso di una lue congenita: Guinon (33) nel 1911 comunica un caso di meningite pneumococcica rapidamente mortale in un eredoluetico di sei settimane. Barbier (34) nel 1918 cita il caso di un bambino convalescente di meningite cerebro-spinale meningococcica in cui compaiono obnubilamento intellettuale, incontinenza degli sfinteri, crisi convulsive ed una paresi spastica della gamba sinistra con linfocitosi e Wassermann positiva sul liquor, che guariscono con una cura antiluetica.

Hutinel e Nadal (35) nel 1919 in un bambino di 3 mesi convalescente di meningite meningococcica in cui s'iniziava un idrocefalo, trovano una Wassermann positiva nel liquor e, stabilendo una cura mercuriale, ottengono la regressione dell'idrocefalo.

Lavergne (28) nel 1920 in una pregevole tesi « sulle reazioni meningee dell'infanzia e sulle loro relazioni frequenti con la sifilide ereditaria », espone due casi (XI e XII) di meningite purulenta probabilmente meningococcica con Wassermann positiva sul liquor, con liquor torbido, ricco di polinucleati in maggioranza intatti, microscopicamente e culturalmente sterile,

il primo guarito colla sieroterapia endorachidea, il secondo terminato in morte dopo pochissimi giorni di malattia, non ostante la stessa terapia.

Cassaute nel 1921 (36) osservò un caso di meningite acutissima a enterococco, rapidamente mortale, in un lattante eredoluetico.

Coocke e Bell (37) nel 1922 pubblicarono il caso di una meningite da Bacterium Coli (varietà bacterium elasticum) in una bambina di un mese di vita affetta da lue congenita a sintomi manifesti: la Wassermann sul liquor era positiva.

Renault e Cathala (38) nel 1924 pubblicarono il caso di un bambino di 5 mesi che già curato per lue congenita per arsenobenzolo, ammalò di meningite meningococcica di cui guarì dopo un decorso normale, con la sieroterapia.

Ma accanto a questi casi, che col mio hanno tanta analogia e che come esso rappresentano casi di meningite purulenta a causa nota con decorso variabile, sviluppatisi su di un soggetto eredoluetico, in cui i rapporti tra meningite intercorrente e lue congenita, rapporti inizialmente certo di pura coincidenza sono poi variamente interpretabili, come vedremo, sono da prendersi in considerazione altri casi, altre osservazioni in cui la diagnosi è assai più dubbia, più discussa e più discutibile: sono i casi in cui in un terreno di lue congenita più o meno manifesta compare una meningite purulenta ma a causa sconosciuta, una reazione meningea puriforme asettica: ho già ricordato i casi di Lavergne, che l'A. crede di interpretare come meningite cerebro-spinale meningococcica probabile, malgrado l'assenza di germi, pur aggiungendo che « il n'est pas impossible de supposer qu'il s'agissait là d'un état méningé témoin d'une syphilis cérébro-spinale ignorée »: è, dopo questi, il caso di Roudinesco e Odier (39), di un ragazzo di otto anni che in cura per deperimento viene colto bruscamente da febbre, vomito, stitichezza, convulsioni e sintomi meningei: la puntura lombare dà un liquor purulento, a polinucleati in gran parte intatti e rari linfociti, amicrobico così all'esame microscopico, come all'esame culturale sui diversi terreni di cultura: la reazione di Wassermann è negativa sul sangue e sul liquor: la reazione di Hecht sul sangue è debolmente positiva: la cutireazione tubercolinica è per tre volte negativa: negativa la ricerca del bacillo di Koch e negativa l'inoculazione in cavia del liquor: negativo l'esame otoscopico e l'esame del fondo dell'occhio. Gli AA. iniziarono una cura antiluetica, di iniezioni di cianuro d'idrargirio: dopo la III iniezione il liquor si è fatto più chiaro, i polinucleati più rari e più alterati, i linfociti più numerosi: la Wassermann sul liquido si è fatta leggermente positiva: continuando la cura antiluetica i sintomi meningei scompaiono ed il liquor si fa chiaro: dopo un mese di cura si ha la guarigione completa della meningite, persistendo solo una lieve linfocitosi del liquor.

Molto simile è il caso di Jacchia (40) di una ragazza di 20 anni, in cui nessun dato nell'anamnesi e nel gentilizio parla di lue, che per ben tre volte dà reazione Wassermann negativa nel sangue (e reazione Wassermann negativa aveva anche la madre, mentre il padre era morto di gangrena simmetrica degli arti inferiori) nel cui anamnestico personale vi è solo uno schiacciamento traumatico della XII a dorsale risalente a tre anni prima, che presenta bruscamente febbre, vomiti, cefalea, epistassi, dolori agli arti inferiori: entra in Ospedale con una netta sindrome meningitica: la puntura lombare dà un liquor opalescente, ricchissimo di polinucleati, che non contiene germi nè all'esame microscopico, nè alla cultura sui diversi terreni

di cultura (alla II puntura lombare), che dà reazione Wassermann positiva con il solo antigeno fegato feto luetico a diverse dosi scalari del liquor non inattivato (i particolari della reazione mi sono stati gentilmente comunicati per lettera dall'A.). Tutti gli esami eseguiti per delucidare la natura delle forme riuscirono negativi, ed in particolare gli esami degli orecchi, del fondo dell'occhio, dell'inoculazione del liquor in cavia.

Iniziata una cura di frizioni mercuriali in VI giornata, la sindrome che era decorsa sino allora in modo irregolare, con inspiegabili poussées febbrili, cade rapidamente, in tre giorni, e la paziente guarita dei suoi disturbi, con un liquor chiaro a rari leucociti, con moderata iperalbuminosi, può presto essere messa in uscita.

* * *

Come sono interpretabili questi casi? Giustamente Jacchia si mostra molto prudente e non si pronuncia in merito. Si tratta di meningite acuta di natura ignota (ed io a parecchie riprese ho insistito sull'esistenza di reazioni meningee puriformi asettiche criptogenetiche, la cui causa non si può mettere assolutamente in evidenza), con Wassermann positiva aspecifica come tende a credere il Jacchia o di meningiti sifilitiche acute puriformi, come ritengono Roudinesco e Oudier? Esistono infatti delle meningiti sifilitiche acute e tra i diversi aspetti clinici che le meningiti sifilitiche acute possono assumere, esiste una varietà febbrile: esiste una meningite sifilitica acuta che può essere febbrile anche nella lue congenita e ne descrissero casi Mazzeo (41), Macciotta (42): ed io stesso ho recentemente comunicato (43) un caso di febbre pseudo-tifoidea nel corso di una lue congenita con reazione meningea umorale, clinicamente latente, di tipo sifilitico: esiste infine una forma di meningite sifilitica in cui il liquor è opalescente o torbido, o puriforme: sono i casi di Widal, Lemierre e Boidin (44), di Poulard e Boidin (45), di Mosny e Portocalis (46), di Tescola, di Sicard e Roussy, di Verger e Massias (47), di Lechelle, Weill e Detthil (48): è il classico caso di Kinnier Wilson e Charles Gray (49), che in un individuo di 24 anni ammesso in Ospedale con il quadro di una meningite cerebro-spinale e come tale curato con siero endorachideo, trovarono un liquido cefalorachidiano purulento ma asettico con Wassermann prima negativa e poi positivo: è il primo caso di Russi (50) che due anni dopo essersi contagiato di lue presenta una sindrome meningitica subfebbrile con L. C. R. opalino, ricco di polinucleati ed a Wassermann positiva.

Solo per quanto concerne la lue congenita, ricordo il caso di Jrwing Snow (51) di un bambino di 10 anni che dopo un trauma al capo presenta una sindrome meningitica con L. C. R. opalescente e contenente 460 leucociti per mmc., e con Wassermann positiva, che il giorno dopo la prima iniezione di 914 presenta una forte reazione clinica con convulsioni e con aumento delle corpuscolazioni del liquor che si fa torbido, con 1700 leucociti per mmc.: e il caso di Lemaire e Strassnie (52) di un bambino di 22 mesi soggetto a vomiti ed a crisi febbrili che presenta un liquido torbido, con molta albumina e con molti leucociti di cui 38 % polinucleati e 62 % linfociti e Wassermann positiva e che curato con una cura mercuriale dopo un apparente miglioramento presenta un'accentuazione dei disturbi, convulsioni, febbre a 38° e muore.

Questi casi ho voluto ricordare per mostrare come è complesso il problema della diagnosi della natura luetica e di coesistente lue nel corso di meningiti purulente: nel mio caso tale difficoltà non esistette il giorno in

cui pensai alla possibilità della coesistente lue ed in cui la ricercai con un esame sierologico: la diagnosi in esso fatta di « meningite purulenta da pseudomeningococchi in soggetto eredoluetico » non mi pare discutibile perchè tale diagnosi è accertata dall'esito delle Wassermann, del liquor, del sangue della piccola paziente, e del sangue della madre, dagli effetti della cura antiluetica: bisognava soltanto pensarci ed eseguire le ricerche in proposito.

Nei casi come il mio e come quelli analoghi al mio che ho citati — desumendoli dalla letteratura — può la sifilide congenita essere considerata come un fattore più intimamente legato alla meningite, nel senso di un fattore patogenetico predisponente per l'infezione acuta o per la sua localizzazione meningea? Ciò fu sostenuto specialmente da Lavergne, da Payon e Massot, da Audouard, il quale ultimo autore si chiede se la sifilide non può essere considerata in questi casi come fattore che concorre a sensibilizzare le meningi verso un germe così scarsamente patogeno come lo pseudomeningococco: io credo che si debba essere molto prudenti prima di accettare una tale possibilità e ricordando i casi di meningiti da germi banali e da pseudomeningococchi in cui nessuna tara nervosa esiste, in cui sovratutto la sifilide sicuramente non esiste, credo di potere anche per questo capitolo riaffermare quanto scrivevo circa il comportamento clinico degli eredoluetici di fronte alle malattie intercorrenti in genere, che « non mi pare si possa approvare e seguire l'opinione espressa da Hutinel e dai suoi allievi (Nadal, Merklen, Queslier) che gli eredoluetici siano più predisposti dei bambini comuni a certe malattie ».

RIASSUNTO.

L'A. espone un caso di meningite purulenta a inizio acutissimo e pseudo-meningococchi in bambina di 4 anni, a decorso prolungato di più di due mesi, in cui gli esami sierologici dimostrarono l'esistenza di una lue congenita e in cui la cura antiluetica contribuì notevolmente alla guarigione della forma: discute sulla questione del comportamento clinico e sierologico degli eredoluetici nelle malattie intercorrenti, citando i casi di meningite purulenta nella lue congenita pubblicati nella letteratura, e tratta del problema delle reazioni di Wassermann positive specifiche ed aspecifiche sul liquido cefalo-rachidiano.

BIBLIOGRAFIA.

(1) P. Fornara. *La reazione di Wassermann sul liquido cefalo-rachidiano.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1923.

(2) C. Rizzo. *Alcune considerazioni sulla reazione di Wassermann sul l. c.-r. con particolare riguardo alle cosidette R. W. aspecifiche.* Il Cervello, a. III, n. 4, 1924, pag. 257.

(3) M. Santonè. *La termolabilità della R. W. nel l. c.-r.* Note e Riviste di Psichiatria, vol. XV, n. 2, 1927.

Id. *Contributo e considerazioni sopra le R. W. aspecifiche sul l. c.-r.* Soc. Med.-Chir. di Alessandria, 6 marzo 1928.

(4) G. Pilotti. *Sulla positività delle R. W. aspecifiche sul liquido spinale nelle meningiti non luetiche.* Il Policlinico, Sez. Pratica, n. 43, 24 ott. 1927, pag. 1535.

(5) M. Pagliari. *R. W. positiva sul l. c.-r. in un caso di meningite tubercolare.* Ibid., 1929.

(6) Cevolotto. *Su le reazioni biologiche della diagnostica medica.* Atti del XXXII Congresso di Medicina interna. Padova, 25-28 ott. 1926.

(7) P. Fornara. *Sul comportamento clinico e sierologico degli eredoluetici nel corso delle malattie intercorrenti.* Minerva Medica, n. 35, dic. 1927.

(8) Fr. Jahnel. *Ueber das Vorkommen und die Bewertung positiver Wassermann'scher Reaktion in Liquor bei Meningitis.* Archiv f. Psychiatrie und Nervenheilkunde, 1915, Bd. 56, Heft 1-VII, pag. 235.
(9) Zaloziecki. Archiv. f. Hygiene, Bd. 80. Citato da Jahnel.
(10) H. Eicke. *Vergleichende Untersuchungen zwischen der Wassermann'schen Reaktion in Liquor und den Flockungsmethoden nach Hermann-Perutz und Sachs-Georgi.* Medizinische Klinik, n. 51, 21 Dezember 1919, pag. 1314.
(11) C. Kramer. *Ueber positiven Wassermann in Liquor bei nicht luetischer Meningitis.* Münch. med. Woch., n. 41, 8 ott. 1918, pag. 1131.
(12) B. Zadek. *Ueber positiven Wassermann in Liquor bei nicht luetischer Meningitis,* Idib., n. 51, 7 dic. 1918, pag. 1435.
(13) V. Mucha. *Ueber Salvarsanbehandlung der Syphilis.* Wien. Klin. Woch., n. 28, 13 juli 1911, pag. 1012.
(14) V. Hutinel et Pr. Merklen. *Méningite tuberculeuse et syphilis héréditaire.* Archives de Médecine des enfants, t. XXIV, n. 9, 1921.
(15) N. Samaja. *Meningite sifilitica acuta in adulti tubercolosi.* Rassegna di studi psichiatrici, 1921, fasc. 3-4, pag. 121-151.
(16) F. Plaut. *Ueber positiven Wassermann in Liquor bei nicht luetischer Meningitis.* Münch. med. Woch., n. 45, 5 novembre 1918, pag 1247.
(17) Louis Ramond. *A propos d'un cas d'encéphalite léthargique à forme ambulatoire.* Journ. des praticiens, n. 49, 6 dic. 1919, pag. 769.
(18) Lortat Jacob et G. L. Hallez. *Un cas d'encéphalite léthargique,* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10 mai 1918, pag. 435.
(19) H. Roger. *Encéphalite léthargique chez un ancien syphilitique. Début par une syndrome myoclonique douloureuse.* Gazette des Hôp., 8 avril 1920, pag. 538.
(20) E. Jeanselme. *Syphilis et encéphalite léthargique.* Bull. de l'Acad. de Médecine, 2 mars 1920, pag. 210.
(21) Ch. Achard et A. Leblanc. *Encéphalite léthargique à forme prolongée; troubles de l'équilibre.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., mai 14, 1920, pag. 668.
(22) E. Duhot et P. Crampon. *Encéphalite épidémique et réaction de Bordet-Wassermann,* Ibid., 24 avril 1921, pag. 587.
(23) René Faure. *Enceph. léth. et réaction de Wassermann.* Thèse de Paris. 1920.
(24) P. Fornara. *Presentazione di un caso di paralisi del facciale a tipo preiferico con inizio febbrile meningeo-encefalitico.* L'Ospedale Maggiore di Novara, n. 2, febbraio 1929.
(25) H. Schottmuller. *Der liquor Cerebrospinalis bei Infektionskrankheiten, insbesondere in Zusammenhang mit die Wassermann'sche Reaktion bei Poliomyelitis acuta.* Münch. med. Woch., 1912.
(26) F. Plaut, O. Rehm u. H. Schottmuller. *Leitfaden der Untersuchung der Zerebrospinalflussigkeit.* Jena, 1913, pag. 131.
(27) L. Babonneix et A. Widier. *Paralysie infantile chez un hérédo-spécifique.* Archives de médecine des enfants, n. 10, ott. 1927, pag. 598.
(28) M. Lavergne. *Contribution à l'étude de certaines réactions méningées de l'enfance. Leurs rélations fréquentes avec la syphilis héréditaire.* Thèse de Paris, 1920, n. 247, Legrand, edit.
(29) E. Payon et M. Massot. *Etude sur la polyomyélite à Marseille. Sa récrudescence actuelle.* Arch. de méd. des enf., t. XXIX, n. 12, dic. 1926, pag. 690.
(30) W. S. Horn. *Autoserum Treatment of Pneumococcus Meningitis complicated by Syphilis.* J. of the Am. Med. Ass., vol. 80, n. 16, 21 apr. 1925, pag. 124.
(31) W. Rieder. *Zur Frage der Heilung der Pneumokokkenmeningitis.* Klin. Woch., n. 36, 2 sett. 1924, pag. 1628.
(32) Audouard. *Méningite à pseudo-méningocoques et Syphilis nerveuse.* Paris Médical, n. 8, 23 febbr. 1923, pag. 185.
(33) Guinon. *Méningite à pneumocoques chez un hérédo de six sémaines.* Soc. méd. des hôp., 1911. Citato da Barthélémy. Gaz. des hôp., nn. 11 et 14, 31 genn. e 7 febbr. 1920, pag. 213.
(34) Barbier. Soc. méd. des hôp., 18 aprile 1918. Citato da Audouard.
(35) V. Hutinel et L. Nadal. *Les réveils de la syphilis héréditaire sous l'influence des infections aiguës canales ou spécifiques.* Paris Médical, n. 49, 6 dic. 1919, pag. 442.
(36) Cassaute. *Méningite suraiguë, à entérocoques, chez un nourrison hérédo-syphilitique.* Soc. de Pédiatrie, 18 genn. 1921.
(37) J. V. Cooke and Howard H. Bell. *The incidence of meningitis in early infancy,*

with a description of two cases due to unusual organismus. Am. Journ. of Dis of Children, nov. 1922.

(38) J. Rénault et J. Cathala. *Méningite cérébro-spinale chez un enfant atteint d'hérédo-syphilis précoce; guérison.* Soc. de Pédiatrie, 3 febbr. 1924.

(39) Roudinesco et M.lle Odier. *Méningite aiguë à polynucléares, amicrobienne, au cours d'une méningite occulte; guérison par le traitement mercurial.* Ibid., 16 giugno 1926.

(40) L. Jacchia. *Un caso non comune di meningite acuta.* Il Policlinico, Sez. Pratica, n. 32, 8 ag. 1927, pag. 1135.

(41) A. Mazzeo. *Contributo alla conoscenza delle meningiti luetiche acute.* La Pediatria, n. 6, 15 marzo 1926, pag. 299.

(42) G. Macciotta. *Contributo allo studio delle meningiti eredo-luetiche.* Clinica ed igiene infantile, n. 1, gennaio 1928, pag. 1.

(43) P. Fornara. *Febbre nella lue congenita e febbre da lue congenita.* Comunicazione alla Soc. di Coltura Medica Novarese, 6 nov. 1929. In corso di stampa su « L'Ospedale Maggiore di Novara ».

(44) F. Widal, Lemierre et Boidin. *Liquide céphalo-rachidien puriforme au cours de la syphilis des centres nerveux.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 22 giugno 1906, pag. 645.

(45) Poulard et Boidin. *Cécité corticale et hémiplégie dans un cas de syphilis cérébrale.* Société d'Ophtalmologie de Paris, 6 febbr. 1906.

(46) Mosny et A. Porticalis. *Méningite aiguë syphilitique à l. c.-r. puriforme aseptique, etc.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 31 marzo 1911, pag. 403.

(47) H. Verger et Ch. Massias. *Réaction méningée aseptique à polynucléose due à la syphilis.* Soc. Anat. Clinique de Bordeaux, 3 dic. 1923, in Presse Méd., n. 9, 30 genn. 1926, pag. 98199.

(48) P. Lechelle, J. Weill et P. Delthil. *Deux cas de méningite syphilitique sécondaire puriforme.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., 1926, pag. 1160.

(49) S. A. Kinnier Wilson and A. Charles E. Gray. *Acute Syphilitique Meningitis.* British Medical Journal, n. 2961, 29 sett. 1917, pag. 419.

(50) F. Russi. *Studio clinico delle meningiti sifilitiche.* Rinasc. Med., n. 1, 1° genn. 1927, pag. 7.

(51) Irwing M. Snow. *Cure of a syphilitic meningitis by Arsphenamin and Mercury.* Am. Journ. of Diseases of Children, sett. 1918.

(52) H. Lemaire et Strassnie. *Sur un cas de méningite subaiguë à forme hémétisante chez un hérédo-syphilitique. Ependymite avec hydrocéphalie interne.* Le Nourrison, n. 6, nov. 1920, pag. 362.

II.

Ospedale di S. Spirito in Sassia - Roma - Sala Lancisi

Primario: Prof. G. Pilotti.

Sindrome di Landry a forma polinevritica in soggetto sifilitico.

Dott. Vittorio Cantalamessa, aiuto.

La speciale forma morbosa descritta da Landry nel 1859 è caratterizzata clinicamente, come è noto, da una paralisi flaccida che iniziatasi di solito nei muscoli degli arti inferiori, invade rapidamente i muscoli del tronco, del collo, degli arti superiori e in ultimo i muscoli innervati dai nervi cranici, determinando molto spesso la morte. Mancano completamente o sono assai scarsi, i disturbi della sensibilità; i riflessi tendinei sono aboliti; nella quasi totalità dei casi mancano disturbi della vescica e del retto; le facoltà intellettuali restano integre fino alla morte; la temperatura è nel maggior numero dei casi normale. In qualche raro caso l'invasione della paralisi

può avere un ordine inverso: i primi disturbi compaiono nel territorio dei nervi cranici e subito dopo in quello dei nervi spinali.

Landry pose come postulato della malattia da lui descritta l'assenza di ogni lesione anatomica apprezzabile del sistema nervoso. E le ricerche anatomiche negative di altri osservatori (Ranvier, Cornil, Ch. Robin, Hayem......) confermarono le conclusioni di Landry, così che l'affezione da lui individuata fu considerata per molti anni come una paralisi essenziale, come una paralisi, cioè, senza una base anatomica dimostrabile.

Ma successivamente la perfezionata tecnica microscopica rese sempre più rari questi reperti anatomici negativi dimostrando, dapprima solo in alcuni casi, poi quasi costantemente, lesioni a carico del midollo spinale presentantisi o col quadro anatomico di una mielite trasversa, o di una mielite acuta disseminata con lesioni specialmente localizzate nella sostanza grigia, o anche col quadro di una poliomielite acuta (Charcot, Duchenne, Petitfils, Marie e Marinesco, Oettinger, Savini Casteno e Savini, Finel, Coyon e Babonneix, Wickmann.....), o lesioni dei nervi periferici col reperto di una nevrite parenchimatosa o interstiziale (Eichhorst, Dejerine, Eisenlohr, Satta e Batignani, Buzzard, Pfeiffer.....), e talvolta contemporaneamente lesioni del midollo spinale e dei nervi periferici (Probytkow, Thomas, Krever, Von Leyden, Centanni, Mills e Spiller, Guizzetti, Bramwell, Mosny e Moutier, Chanutina, Pilotti.....).

Dopo una lunga controversia, provocata da questi reperti anatomici discordanti, fra i partigiani della natura mielitica e i partigiani della natura polinevritica della malattia, si giunse alla concezione attuale secondo la quale la paralisi ascendente acuta non può essere considerata come una malattia autonoma, ma bensì come una sindrome caratterizzata dal modo di insorgenza e di diffusione della paralisi e che può essere cagionata o da lesioni differenti del midollo spinale (forma midollare della sindrome di Landry) o dei nervi periferici (forma polinevritica della sindrome di Landry) o dell'uno e degli altri contemporaneamente.

Circa l'etiologia di questa particolare forma morbosa si ammette generalmente che essa sia l'espressione di una infezione o di una intossicazione. Accanto a casi nei quali non è stato possibile individuare alcun fattore etiologico (Buzzard), sono descritti altri nei quali è stato isolato dal sangue o dal liquor lo streptococco (Remlinger e Nazari), lo stafilococco (Eisenlohr), un bacillo simile a quello del carbonchio (Marie e Marinesco), il diplococco di Weichselbaum (Leitz e Piccinino), un tetragono (Oettinger, Barth e Leri, Macnamara).....

Altri casi sono stati messi in rapporto con la sifilide (Nonne, Barth e Leri, Macnamara), con la tubercolosi (Gougerot e Troisier, Poncet), con la malaria (Dumolard e Flottes, Remlinger, Nazari), col vaiolo (Oettinger e Marinesco), con l'eresipela (Renon e Monier-Vinard, Salmon), con la rabbia (Remlinger, Higier), con la difterite (Charlier e Nové Josserand).

È citato da Fleischmann un caso in seguito a intossicazione da Salvarsan. Anche nel corso di alcune epidemie di poliomielite anteriore acuta sono state constatate, specialmente negli adulti, forme mortali che si sviluppano col quadro della paralisi di Landry (Zappert e Wickmann).

Debbo limitarmi a citare semplicemente tutte queste ricerche: la loro discordanza del resto è evidente e ciò è quanto basta per dimostrare che la paralisi di Landry non ha un'etiologia unica e specifica ma può svilupparsi nel corso o fra i postumi delle più svariate tossinfezioni. È però necessario,

per il caso che mi accingo ad esporre, che mi soffermi alquanto sui rapporti che possono intercedere fra sindrome di Landry e sifilide. Lo stesso Landry, a proposito di uno dei casi da lui descritti, nel quale aveva preceduto un'infezione luetica, prese in considerazione la possibilità di un rapporto etiologico con la lues. Si trattava di un uomo di 38 anni che fu colpito da intorpidimento ai piedi e poi alle mani, seguito da paresi e poco dopo da paralisi dei quattro arti: sensibilità integra, intelligenza libera, nessun disturbo degli sfinteri. La presenza di una esostosi su una tibia consigliò una cura jodica sotto l'influenza della quale si ebbe un rapido miglioramento della esostosi e della paralisi. Guarigione completa dopo sei mesi.

Successivamente anche Kussmaul, Alexander, Heubner hanno riferito casi nei quali aveva preceduto un'infezione luetica ed hanno ammesso una forma sifilitica della paralisi di Landry.

Jaffé ha riferito un caso di paralisi ascendente acuta mortale, in un giovane di 25 anni che nove mesi prima aveva contratto lues. Un caso di Schütz e Schultze si riferisce a un uomo di 44 anni, luetico da un anno. La malattia esordì con intorpidimento delle estremità accompagnato da dolori diffusi agli arti inferiori, poi paresi seguita rapidamente da paralisi completa dei quattro arti con abolizione dei riflessi e forte alterazione della eccitabilità elettrica. Morte dopo cinque settimane per disturbi respiratori. L'autopsia dimostrò un reperto anatomico di mielite acuta diffusa della sostanza grigia delle corna anteriori e della sostanza bianca dei cordoni laterali e lievi alterazioni diffuse dei nervi periferici.

Brauer ha riferito un altro caso a decorso pressochè simile e mortale, nel quale l'autopsia dimostrò nel midollo spinale uno stato vacuolare delle cellule delle corna anteriori e, nei nervi periferici, lesioni di nevrite parenchimatosa. La sifilide era stata contratta circa sei mesi prima.

Un caso di sindrome di Landry a decorso rapidissimo ed esito letale è riportato da Nonne: manca ad esso però il controllo anatomico. Si trattava di un giovane di 24 anni che un anno prima aveva contratto la lues e che come stigma della lues presentava una orchite cronica sinistra.

Nel caso di Hempel, riportato anche da Nonne, si trattava di un uomo di 35 anni che quattro mesi dopo aver contratta la lues, curata subito con frizioni, ammalò col quadro classico di una paralisi ascendente acuta. Già quattro giorni dopo l'inizio della malattia erano colpiti i nervi bulbari sotto forma di paresi dei muscoli della deglutizione, della masticazione e della respirazione. Tutte le quattro reazioni di Nonne erano positive. Fu subito iniziata una cura di salvarsan: dopo la seconda iniezione il processo si arrestò, poi regredirono le paralisi in forma discendente e dopo sei settimane il paziente si poteva considerare guarito: le 4 reazioni erano tutte negative.

In altri casi, simili clinicamente ai precedenti, l'esame anatomico può dimostrare non un processo di mielite più o meno diffusa, ma alterazioni specifiche sifilitiche. Così nel caso di Kreibich: un giovane di 25 anni, otto mesi circa dopo aver contratta la lues, cominciò ad avvertire una progressiva debolezza agli arti inferiori. Le manifestazioni morbose che si succedettero rapidamente furono una paralisi di ambedue le gambe, poi di tutte le estremità, del tronco e del collo e in ultimo dei nervi bulbari. La morte avvenne dopo dodici giorni da l'inizio della malattia. L'esame anatomico dimostrò focolai multipli di rammollimento nel cervello e nel midollo spinale provocati da una endoarterite luetica obliterante del tipo di Heubner.

La sifilide figura sempre nell'anamnesi dei casi citati, ma non in tutti

si può affermare con assoluta certezza che essa sia stata la vera ed unica causa efficiente della malattia. Poichè non è detto che in un soggetto sifilitico lo sviluppo di una sindrome di Landry debba necessariamente dipendere dalla sifilide e non possa essere in rapporto con altri fattori etiologici; e abbiamo già visto quali e quanti fattori etiologici siano stati incriminati con molta attendibilità dai diversi autori, nei singoli casi. Così in quello riportato da Barth e Leri e in un altro di Macnamara la paralisi di Landry si sviluppò in soggetti certamente sifilitici: in entrambi i casi però la cura antiluetica non ebbe efficacia alcuna e gli autori poterono isolare uno speciale tetragono. Così nel caso di Salmon si trattava di un individuo sifilitico nel quale la sindrome di Landry si sviluppò durante la convalescenza di una eresipela: per la negatività della R. W. nel liquor e sopratutto per l'assoluta inefficacia di una cura mercuriale intensa, l'A. presume ragionevolmente che la malattia non sia stata in rapporto con la sifilide, ma con una infezione probabilmente streptococcica, data la pregressa recente eresipela. Salmon però pensa che la sifilide abbia potuto nel suo caso, e possa in genere, quando non entri direttamente in causa, determinare una speciale diminuzione di resistenza del sistema nervoso verso altre eventuali infezioni.

L. A., di anni 36, da Sassoferrato, domiciliato da diversi anni a Roma, bracciante. Entra in Reparto il 1° settembre 1928. Ammogliato con donna apparentemente sana, che ha avuto due gravidanze a termine con figli nati vivi e apparentemente sani, due aborti e un parto prematuro con feto nato morto. Modico bevitore e modico fumatore. Anamnesi famigliare negativa. A 23 anni (prima di coniugarsi) mentre era soldato in Libia, contrasse lues. Praticò allora 4 iniezioni di calomelano e una trentina di sublimato; in seguito non ha più praticato cure antiluetiche. A 33 anni, lavorando nell'agro romano, ha contratto malaria che non è recidivata. Circa 20 giorni addietro il paziente in pieno benessere fu colpito da febbre alta preceduta da lievi brividi e accompagnata da spossatezza, cefalea, dolenzia diffusa agli arti. Dopo due giorni la febbre scomparve e il paziente si ristabilì completamente tanto che potè riprendere quasi subito il suo abituale e faticoso lavoro. Trascorsa però circa una settimana egli cominciò ad avvertire formicolii agli arti superiori e inferiori, specie alle estremità distali, ed una progressiva e rapida diminuzione della forza a carico degli arti inferiori, tanto che fu presto obbligato a mettersi in letto: in principio riusciva ad alzarsi e a camminare, per quanto stentatamente, ma da 5-6 giorni non è più in grado di reggersi in piedi e nemmeno di sollevare gli arti inferiori dal piano del letto. Tale debolezza muscolare ha successivamente e in maniera progressiva colpito, in grado minore però, anche gli arti superiori. Il P. non avverte dolori; avverte solo, e non sempre, i citati formicolii agli arti, specialmente alle mani ed ai piedi, e negli ultimi giorni talvolta anche alla faccia. Da ieri il P. avverte una notevole difficoltà nella deglutizione, specie dei cibi solidi, ed ha notato inoltre un indebolimento della vista (afferma di vedere meglio con un occhio solo che con tutti e due).

Diuresi e minzioni regolari. Alvo stitico. All'infuori dell'episodio febbrile iniziale il P. non ha avuto più febbre.

E. O. — Condizioni generali discrete. Nutrizione mediocre. Colorito pallido. Non edemi, non efflorescenze, non cicatrici. Lingua patinosa, umida. Faringe nulla. Micropoliadenia inguinale; gangli epitrocleari evidenti. Polso, respiro, temperatura normali. Nulla a carico degli organi del torace e dell'addome.

Sistema nervoso. — Oculomozione: nulla di notevole all'esame monoculare; all'esame binoculare si nota costantemente insorgenza di diplopia nei movimenti di lateralità sia verso destra che verso sinistra; non diplopia nei movimenti combinati dello sguardo sia verso l'alto che verso il basso. Nulla a carico dei muscoli mimici. La lingua viene bene sporta dall'arcata dentaria. Masticazione normale. Deglutizione facile per i liquidi, notevolmente difficoltata per i solidi. Linguaggio formale normale (il P. ripete bene le comuni parole di prova). Collo: movimenti attivi e passivi tutti possibili, ma i movimenti attivi sono incompleti e si compiono con pochissima forza; all'esame dei movimenti passivi si nota una notevole ipotonia dei muscoli del collo. Tronco: il P. non è

in grado di sedere spontaneamente sul letto; ajutato e posto in posizione assisa si nota una spiccata flaccidità dei muscoli del tronco, tanto che il P. si ripiega su sè stesso e non è assolutamente in grado di mantenere la posizione seduta se non è sostenuto. Non rigidità della nuca, non Koernig. Arti superiori: notevolissima ipotonia muscolare, non atrofia. Il P. è in grado di divaricare le dita, di opporre il pollice alle altre dita e può eseguire tutti i movimenti volontari i quali però sono lenti, incompleti e si compiono con scarsissima forza (dinamometria: zero a D. e a S.). Arti inferiori: masse muscolari flaccide, ipotonia notevolissima, non atrofie muscolari apprezzabili. Il P. non è assolutamente in grado di eseguire qualsiasi movimento. Sfinteri in ordine. Riflessi: patellari ed achillei aboliti; abolito il plantare; presenti e deboli i cremasterici; deboli gli addominali superiori; aboliti i medj; e gl'inferiori; radiale e cubitale aboliti d'ambo i lati; presenti ma deboli il bicipitale e il tricipitale. Faringeo presente. Pupille in media dilatazione, uguali, reagenti alla luce, all'accomodazione, alla convergenza.

Sensibilità: modicamente dolenti alla pressione i tronchi nervosi, specie il crurale e lo sciatico d'ambo i lati; così pure le masse muscolari della coscia e della gamba. Nessun disturbo a carico della sensibilità obbiettiva superficiale e profonda. Sensi specifici: nulla. Esame psichico: nulla di notevole.

La puntura lombare dà esito a *Liquor* incolore, limpido, che fuoriesce a pressione normale: Nonne negativa; Albumina 0,25 ‰; elementi morfologici: 1-2 per mmc. (camera di Fuchs-Rosenthal); R. W. negativa; benzoino 000002222200000 c.; le culture del liquor seminato in brodo, agar-sangue e agar-ascite, sono ancora sterili dopo 3 giorni. R. W. negativa nel sangue. Emocultura negativa. Negativo l'esame dell'urina.

Decorso: le condizioni del paziente peggiorano nelle prime due settimane di degenza: si accentua la diplopia, si accentuano i disturbi della deglutizione che diviene difficile anche per i liquidi; il P. non può masticare, parla indistintamente, invitato a mostrare i denti e a sporgere la lingua dall'arcata può farlo solo incompletamente. Diviene impossibile ogni movimento volontario degli arti superiori che giacciono inerti sul piano del letto: solo e con evidente sforzo il paziente può muovere appena le dita delle mani. Non atrofie apprezzabili nè agli arti superiori nè agli arti inferiori. Non contrazioni fibrillari. Compariscono inoltre disturbi della minzione: il P. avverte lo stimolo ma riesce con difficoltà a vuotare la vescica. L'alvo è sempre ostinatamente chiuso.

Lieve polipnea, aumento notevole e persistente della frequenza del polso che oscilla fra 90 e 100. Temperatura sempre normale.

All'ingresso del paziente in reparto si pratica una iniezione di calomelano da 0,10 che viene ripetuta dopo una settimana. L'insorgere di una lieve stomatite e il progressivo peggioramento fanno sospendere la cura mercuriale e il giorno 11-IX si pratica una prima iniezione di neosalvarsan di 0,30. Tre giorni dopo si comincia a notare un lieve miglioramento, poichè si attenuano i disturbi della deglutizione, il paziente può parlare meglio, riesce a muovere abbastanza bene le dita delle mani. Il 16-IX si ripete neosalvarsan 0,30. Procede il miglioramento e il giorno 22-IX si raccoglie il seguente status: condizioni generali discrete. Migliorata la motilità degli arti superiori che possono compiere per quanto limitatamente e con scarsa forza, tutti i movimenti attivi (dinamometria: a D. 7, a S. 10). Il paziente, senza essere aiutato, riesce con notevole sforzo, appoggiandosi sui gomiti, a mettersi seduto sul letto, ma non riesce a mantenersi a lungo in questa posizione. Migliorata anche la motilità degli arti inferiori: possibile l'estensione e la flessione della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino; questi movimenti però si compiono con scarsissima forza, tanto che basta la semplice pressione di un dito per impedirli. Possibili, ma limitati, tutti i movimenti del piede. Il P. riesce anche a sollevare di qualche centimetro il piede destro dal piano del letto (ad arto esteso) mentre ciò non è ancora possibile col sinistro. Sempre aboliti i riflessi patellari ed achillei. Completamente scomparsi i disturbi della deglutizione, della parola e la diplopia; il paziente può masticare bene, digrignare i denti e sporgere bene la lingua dall'arcata; scomparsi pure i lievi disturbi della minzione. Il 23-IX neosalvarsan 0,45. Status del 30-IX: il P. riesce a mettersi seduto sul letto, aiutandosi però sempre con le mani, e mantiene abbastanza a lungo e senza fatica la posizione seduta. La forza muscolare degli arti superiori è presso a poco come nei giorni scorsi (dinamometria a D. 8, a S. 10). Migliorata notevolmente la motilità attiva degli arti inferiori che possono compiere tutti i movimenti volontarii e possono essere anche sollevati estesi, uno alla volta, con abbastanza facilità dal piano del letto. La forza muscolare però è ancora scarsa e il paziente non riesce a spostare affatto l'arto se al movimento ci si oppone esercitando una modica pressione sul ginocchio. A carico degli arti superiori ed inferiori persiste sempre notevole ipotonia. Invitando il paziente ad

occhi chiusi a toccarsi il naso con la punta dell'indice e il tallone col ginocchio, si osserva una notevole incertezza, sopratutto a carico degli arti inferiori. Il paziente riesce a reggersi per qualche istante in piedi, ad arti divaricati; la deambulazione è ancora impossibile. Riflessi patellari ed achillei assenti; presenti d'ambo i lati il plantare, i cremasterici e gli addominali; presenti ma deboli i tendinei e periostei degli arti superiori. Persiste una lieve dolenzia alla pressione dei tronchi nervosi e assolutamente integra risulta sempre, ad un esame accurato, la sensibilità obbiettiva superficiale e profonda. Il 1-X neosalvarsan 0,60. Il 4-X si nota: dinamometria a D. 15, a S. 20; il paziente si regge bene in piedi senza appoggio e riesce anche a muovere qualche passo. Il 7-X neosalvarsan 0,75. Status del 12-X: il paziente riesce a mettersi seduto sul letto con facilità e senza aiutarsi con le mani; mantiene bene e senza difficoltà anche a lungo la posizione seduta. Nessun disturbo più si nota a carico della motilità attiva e passiva degli arti superiori, all'infuori di una lieve diminuzione del tono muscolare; dinamometria a D. 25, a S. 20; non tremori; non atassia statica nè dinamica. Nulla si osserva a carico della motilità attiva degli arti inferiori che possono essere tenuti contemporaneamente estesi e sollevati dal piano del letto senza difficoltà e abbastanza a lungo. La forza muscolare è buona e il paziente riesce a vincere facilmente la resistenza che si oppone ai diversi movimenti che gli vengono ordinati.

Persiste una lieve ipotonia muscolare; non atassia statica nè dinamica. Il P. si regge benissimo in piedi in posizione di Romberg e non presenta oscillazioni, nemmeno ad occhi chiusi. Deambulazione assolutamente normale. Riflessi patellari ed achillei sempre assenti; tutti gli altri riflessi superficiali e profondi sono normali; pupille, come sempre, in ordine. Nessun disturbo della sensibilità obbiettiva: scomparsa la modica dolenzia alla pressione nei tronchi nervosi.

Il 14-X neosalvarsan 0,90. Il 17 ottobre il P., che si è completamente ristabilito, vuole essere dimesso. L'esame obbiettivo del sistema nervoso è negativo: persistono solo assenti i riflessi patellari ed achillei. Durante tutta la degenza il P. è stato sempre apirettico.

Riassumendo: Un individuo di 36 anni, luetico, non alcoolista, in pieno benessere comincia ad avvertire una progressiva debolezza agli arti inferiori, debolezza che in pochi giorni (4-5) si converte in paralisi completa. La paralisi si estende progressivamente e abbastanza rapidamente ai muscoli del tronco, del collo, degli arti superiori e raggiunge la sua massima estensione circa tre settimane dopo l'inizio della malattia. Compariscono in ultimo disfagia, disartria, disturbi della masticazione, paresi del facciale e dell'ipoglosso, lieve polipnea, tachicardia ed anche diplopia. La paralisi flaccida, con abolizione dei riflessi tendinei, non si accompagna ad atrofie apprezzabili nè a contrazioni fibrillari (1). Il P. non avverte alcun dolore spontaneo e solo, di tanto in tanto, un senso di formicolio alle estremità distali degli arti e alla faccia. Modica dolorabilità alla pressione dei tronchi nervosi. La sensibilità obbiettiva rimane perfettamente integra durante tutto il corso della malattia. Lievi e fugaci disturbi degli sfinteri (difficoltà nello svuotamento della vescica e del retto, mai incontinenza), compariscono quando la diffusione della paralisi ha raggiunto la massima estensione. Il sensorio rimane sempre perfettamente integro, la temperatura sempre normale. Completamente negativo il reperto del *Liquor;* negativa la R. W. nel sangue e nel *Liquor*. Ciononostante, per i dati forniti dalla anamnesi, si istituisce una cura arsenobenzolica l'inizio della quale coincide con la comparsa dei sintomi più allarmanti bulbari. Dopo pochi giorni questi cominciano a regredire per scomparire rapidamente e si inizia un lento e progressivo miglioramento di tutti i fatti paralitici a carico del tronco e degli arti, miglioramento che procede quasi parallelo in tutti i territori colpiti e che dopo circa 4 settimane porta alla guarigione completa. Il

(1) Non è stato possibile praticare l'esame elettrico, per ragioni indipendenti dalla nostra volontà.

P. viene dimesso dopo 47 giorni di degenza, e dopo circa due mesi dall'inizio della malattia completamente guarito: al momento della dimissione persiste solo l'abolizione dei riflessi patellari ed achillei.

Se si tien conto del caratteristico progredire dei sintomi apparisce chiaro il quadro classico di una sindrome di Landry: solo il periodo d'invasione è un po' più lento di quello che abitualmente si osserva; ciò non ha però grande importanza, nè cambia la fisonomia del quadro clinico la cui fondamentale caratteristica resta quella di una paralisi flaccida che nel giro di pochi giorni si estende dal basso verso l'alto, dalle gambe al tronco, agli arti superiori, fino ai nervi bulbari.

Ma la paralisi ascendente acuta, lo abbiamo già detto, non è una malattia con una individualità propria, bensì una sindrome che può essere l'espressione clinica di lesioni molto diverse. Perciò non ci possiamo fermare ad una diagnosi generica di sindrome di Landry, ma dobbiamo procedere, per quanto è possibile, ad una diagnosi di natura e di sede delle lesioni che sono verosimilmente la causa della sindrome osservata.

Il primo quesito da risolvere è se le lesioni anatomiche nel nostro caso sono state esclusivamente o prevalentemente a carico del midollo spinale o dei nervi periferici. In altre parole se ci siamo trovati di fronte ad una forma mielitica o polinevritica di sindrome di Landry.

Diciamo subito che l'assenza completa di disturbi della sensibilità ci fa escludere senz'altro che la sindrome possa essere legata ad una mielite acuta diffusa o disseminata o ad una comune polinevrite con sintomi a carico delle funzioni di moto e di senso. I disturbi della sensibilità in queste forme morbose sono sempre più o meno gravi e non occorre insistere su altri caratteri differenziali per poterle con certezza mettere fuori discussione. Questa esclusione semplifica il problema diagnostico, ma il quesito proposto riguardo alla sede, rimane tale quale: midollo spinale o nervi periferici? Nel nostro caso certamente l'affezione deve aver colpito il neurone motore periferico. Ma in quale punto? Nelle cellule di origine o nei loro prolungamenti cilindrassili?

Dal lato clinico la questione non è artificiosa, è anzi necessaria, perchè deve risolvere, quando è possibile, la diagnosi fra una poliomielite anteriore acuta o subacuta decorsa col quadro di una sindrome di Landry e una polinevrite sistematizzata motrice.

È noto che le polinevriti possono colpire tutte le funzioni nervose, con disturbi motori sensitivi e trofici più o meno accentuati; ma talvolta esse possono presentarsi anche come sindromi dissociate, con disturbi a predominanza motori o sensitivi, o trofici, secondo l'alterazione esclusiva o predominante dei diversi sistemi di fibre o di terminazioni nervose.

Il quadro clinico della polinevrite motoria è quello stesso della comune e ben nota polinevrite del tipo misto, tolti naturalmente i disturbi della sensibilità. La paralisi, che si istituisce sempre in modo graduale, comincia di solito col colpire gli arti inferiori, prima l'uno, poi l'altro; arrivata a questo punto può arrestarsi o può invece estendersi ai muscoli addominali e toracici ed a quelli degli arti superiori, raramente a quelli innervati dai nervi cranici. Queste paralisi, del resto, possono essere molto variabili per intensità, localizzazione, estensione ed evoluzione. In generale e per tutti i casi si può però dire che l'invasione delle paralisi non è mai brusca: essa può avvenire rapidamente, in pochi giorni nei casi acuti; può essere al contrario lenta ed avvenire in qualche settimana ed anche in qualche

mese; ad ogni modo è sempre progressiva e non ricorda affatto l'inizio brusco, massivo, globale della poliomielite acuta. Una volta costituite queste paralisi sono naturalmente del tipo flaccido, con abolizione dei riflessi, con atrofia muscolare più o meno pronunciata, con alterazioni più o meno notevoli dell'eccitabilità elettrica (dalla semplice ipoeccitabilità faradica alla R. D. completa), con esagerazione considerevole della contrattilità idiomuscolare. In alcuni casi a decorso rapido la polinevrite motoria può assumere il quadro della paralisi ascendente acuta di Landry (Tinel, Rossi): « in questi casi la paralisi degli arti inferiori si stabilisce rapidamente, invade in breve tempo i muscoli dell'addome e del tronco, quelli degli arti superiori ed anche quelli innervati dai nervi cranici, specialmente nel dominio del vago e dello spinale con conseguenti gravi e minacciosi disturbi del circolo e del respiro » (Rossi).

Quanto alla poliomielite anteriore acuta o subacuta mi limiterò a dire che essa è piuttosto rara dopo i 20 anni e che nei confronti della polinevrite motoria ha un decorso più rapido, con sintomi generali più gravi: rapidamente, nelle forme acute solo nello spazio di qualche ora, si stabiliscono paralisi estese che si vanno poi riducendo per limitarsi spesso, magari per non più retrocedere, a qualche gruppo muscolare. Quando la paralisi in un dato territorio non è completa può essere facile riconoscere nella poliomielite una distribuzione radicolare, nella polinevrite una distribuzione periferica. Inoltre gli sfinteri, che sono di regola risparmiati nella polinevrite motoria, sono quasi sempre compromessi seriamente nella poliomielite. I nervi cranici invece sono risparmiati di solito nella poliomielite senza complicazioni encefaliche, mentre sono spesso interessati nella polinevrite sistematizzata motrice a decorso rapidamente ascendente. Depongono poi per la poliomielite la precedenza della paralisi sulla atonia o sull'atrofia muscolare e la presenza, se il decorso non è molto rapido, di contrazioni fibrillari. E anche l'esito ha la sua importanza diagnostica poichè la tendenza alla guarigione completa, senza reliquati, è molto più spiccata nellà polinevrite che nella poliomielite.

Come si vede ci sono diversi criteri utilizzabili per la diagnosi differenziale, che è relativamente facile nelle forme subacute o quando la diagnosi può essere posta *a posteriori* tenendo presente, come nel nostro caso, tutto il decorso della malattia e l'esito. Certo che nei casi gravissimi e a decorso rapidamente mortale la diagnosi fra le due forme poliomielitica e polinevritica della sindrome di Landry diviene molto più delicata e spesso impossibile.

Se in base ai criteri diagnostici esposti sottoponiamo ad una minuta analisi i fatti osservati nel nostro paziente, dobbiamo persuaderci — è bene dirlo subito — che ci siamo trovati dinanzi ad una polinevrite sistematizzata motrice decorsa col quadro di una sindrome di Landry.

Intanto l'età del nostro paziente (36 anni) è un'età in cui non è frequente la poliomielite che è piuttosto rara dopo i 20 anni: questo dato, pur avendo un'importanza molto relativa, non va trascurato. Ma possiamo fermare la nostra attenzione su altri dati di fatto ben più importanti: così l'assenza completa di sintomi generali; l'inizio graduale della malattia e la relativa lentezza (circa tre settimane) con cui essa ha raggiunto il suo acme; il progressivo diffondersi delle paralisi dagli arti inferiori al tronco, agli arti superiori, ai muscoli innervati dai nervi cranici e il loro graduale e parallelo retrocedere in *tutti* i territori colpiti fino alla guarigione completa,

senza reliquati. Da questo insieme di fatti apparisce già evidente che la fisionomia della malattia è più quella di una polinevrite che di una poliomielite. Ma c'è altro: depone per la polinevrite l'integrità degli sfinteri che hanno presentato solo lievissimi e fugaci disturbi (difficoltà nello svuotamento della vescica e del retto) all'acme della malattia, disturbi probabilmente dovuti alla paralisi dei muscoli volontari ausiliarii dell'orinazione e della defecazione. Depone anche per una forma di polinevrite rapidamente ascendente la partecipazione dei nervi cranici che di solito non sono compromessi nella poliomielite senza complicazioni encefaliche. Inoltre l'assenza di una atrofia muscolare evidente e di contrazioni fibrillari, pur non avendo avuto la malattia un decorso molto rapido, depone anch'essa più per un'affezione dei nervi periferici che delle cellule radicolari anteriori; così pure la precedenza dell'atonia sulla paralisi, fatto questo che abbiamo potuto constatare a carico degli arti superiori che pur non essendo ancora paralizzati quando il P. è venuto alla nostra osservazione, presentavano già una notevolissima ipotonia muscolare. Dirò infine che le lievi parestesie accusate dal nostro paziente e la modica dolorabilità alla pressione di alcuni tronchi nervosi mentre da un lato non infirmano la diagnosi di polinevrite sistematizzata motrice nella quale si possono anche osservare questi lievi disturbi sensitivi senza valore in confronto alla gravità ed estensione delle paralisi, dall'altro confermano l'ipotesi di un'affezione dei nervi periferici. E in questo senso depone anche il reperto assolutamente negativo del *Liquor*.



Quanto alla natura della sindrome osservata si potrebbe sospettare l'intervento di una causa infettiva accidentale che non è stato possibile identificare. Ricordiamo che il nostro paziente, circa una settimana innanzi l'inizio dei primi sintomi paralitici è stato colpito da un episodio febbrile della durata di circa due giorni. Questo episodio febbrile deve essere considerato come una banale coincidenza o come il vero inizio della malattia svoltasi successivamente? È molto difficile rispondere; possiamo anzi dire che non abbiamo elementi per rispondere in un senso o nell'altro. Poichè nè l'intervallo di completo benessere fra detto episodio febbrile e l'inizio delle paralisi, nè il decorso successivo assolutamente apirettico, nè il risultato negativo dell'esame culturale praticato nel *liquor* e nel sangue, sono elementi sufficienti per escludere che un'infezione qualsiasi abbia potuto determinare, dopo un periodo d'incubazione di pochi giorni, una polinevrite svoltasi col quadro di una paralisi di Landry.

D'altra parte però se consideriamo che il nostro paziente afferma di avere contratto lues (e questa sua affermazione viene anche confermata dal fatto che la moglie di cinque gravidanze ne ha avuto due interrotte da aborti nei primi mesi e una da parto prematuro con feto nato morto), lues trattata solo all'inizio con una cura mercuriale insufficiente; se consideriamo inoltre che la malattia che lo ha ultimamente colpito e per la quale è capitato alla nostra osservazione si è arrestata ed ha regredito sotto l'azione di una cura specifica intensa, possiamo prospettare con molta verosimiglianza, nonostante la negatività della R. W., la natura sifilitica della grave sindrome da noi osservata. Nè a questa ragionevole ipotesi contrasta il fatto di essere arrivati nel nostro caso alla diagnosi di sindrome di Landry del tipo polinevritico, poichè oggidì sembra dimostrata l'esistenza di polinevriti sifilitiche. Pitres e Vaillard ne citano casi probativi, alcuni dei quali decor-

si col quadro di una paralisi ascendente acuta del tipo Landry, sia nel periodo secondario (Cestan, Fordyce, Spillmann e Etienne, Demanche e Menard, Jaffé, Schultze, Ross) che nel periodo terziario della sifilide (Buzzard, Frugoni, Barrè e Colombe, Taylor, De Kayser, Bernheim, Einselohr, Fox, Strauss, Bitot e Mauriac). Certo, per poter ammettere con sicurezza la natura specifica delle polinevriti luetiche bisognerebbe aver riscontrato il treponema pallido nei nervi malati e questo reperto, per quanto si sappia, non è stato mai trovato (Pitres e Vaillard).

Ma pure il fatto che la cura specifica in questi casi ha un'efficacia quasi costante dimostra che il treponema o la sua tossina deve essere la causa principale, se non unica, di tutti questi accidenti. E la nozione che la sindrome di Landry, specie se del tipo polineuritico, non ha sempre un esito letale, ma può anche retrocedere spontaneamente, non autorizza a concludere che nel nostro caso cura specifica e guarigione siano state una semplice coincidenza.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce il caso di una sindrome di Landry a forma polinevritica in un soggetto luetico, ricoverato in condizioni gravi, con sintomi bulbari minacciosi, e guarito rapidamente e completamente in seguito a cura specifica.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE (*).

Alexander. Cit. da Nonne.
Barth et Léri. Revue Neurologique, 1913.
Bramwell. Review of Neurology and Psychiatry, 1905.
Brauer. Neurol. Centralbl., 1896.
Buzzard. Brain, 1903, 1907.
Centanni. Zieglers Beiträge, Bd. 8, S. 358.
Chanutina. Zeitschr. f. Klin. Med., 1914.
Charlier et Nové Josserand. Revue Neurologique, 1914-15.
Coyon et Babonneix. Gaz des Hôpitaux, 1911.
Dejerine. Thèse de Paris, 1879.
Eichhorst. Virchow's Arch., Bd. 69.
Eisenlohr. Deutsche Mediz. Woch., 1890.
Fleischmann. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1913.
Gougerot et Troisier. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôpit. Séance 18 mars 1910.
Guizzetti. Riv. Sperim. di Freniatria, 1899.
Hempel. Inaugural Dissertation, Göttingen, 1913.
Heubner. Cit. da Nonne.
Higier. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Orig., 1912.
Jaffé. Berl. Klin. Wochenschrift, 1878, Bd. XXII.
Krever. Zeitschr. f. Klin. Med., 1897.
Kreibich. Cit. da Nonne.
Kussmaul. Ibid.
Landry. Gaz. Hebdomadaire, 1859.
Macnamara. Lancet, 1913.
Marie et Marinesco. Sémaine Méd., 1895.
Mills and Spiller. Ref. Neurol. Centralbl., 1889.
Mosny et Moutier. Arch. de méd. expérim., 1911.
Nazari. Policlinico, Sez. Med., 1904.
Nonne. *Syphilis und Nervensystem*. Karger, Berlin, 1924.
Oettinger et Marinesco. Sémaine Médicale, 1895.

(*) La letteratura sulla paralisi di Landry è vastissima. Riporto solo le indicazioni bibliografiche degli Autori citati nel testo.

PFEIFFER. Brain, 1913.
PICCININO. Annali di Neurologia, 1897.
PILOTTI. Rivista Sperimentale di Feniatria; vol. 41, 1915.
PITRES et VAILLARD. *Malattie dei nervi periferici.* Trattato di Medicina di BROUARDEL et GILBERT. Ed. Ital. Unione Tip. Ed. Torinese, 1925.
PONCET. Gaz. des Hôpitaux, 1910.
PRIBYTKOW. Ref. Neurol. Centralbl., 1894.
REMLINGER. Sémaine Médicale, 1896; Soc. de Biologie, 1906; Presse méd., 1908.
RENON et MONIER VINARD. Revue Neurologique, 1910.
ROSSI. Rassegna clinico-scientifica dell'Istituto Biochimico Italiano, 1927.
SALMON. Rivista Critica di Clinica Medica, 1918.
SATTA e BATIGNANI. XI Congr. di Medicina Interna, Pisa.
SAVINI CASTENO et SAVINI. Revue Neurologique, 1910.
SCHÜTZ e SCHULTZE. Arch. f. Psych., 1882, Bd. XII.
THOMAS. Journal of Nerv. and Ment. dis., 1897.
TINEL. Revue Neurologique, 1910; *Nouveau Traité de Médecine* ROGER-WIDAL-TEISSIER, fasc. XXI. Masson, 1927.
VON LEIDEN. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 24, S. 1.
WICKMANN. In *Handbuch der Neurologie* di LEWANDOWSKY, II, Bd. 1, p. 807 e segg.
ZAPPERT. Cit. da WICKMANN.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI.

Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici

per il dott. RENATO GOSIO.

(Continuazione e fine, vedi numero precedente).

DISCUSSIONE CLINICA.

Durante l'osservazione, sulla base dei dati anamnestici e clinici, per le particolarità evolutive e l'esito delle ricerche di laboratorio, potevasi diversamente orientare il giudizio diagnostico. La diagnosi differenziale, eliminati i quadri splenomegalici che più si allontanavano dal caso in esame, prospettava la possibilità di una forma infettiva subacuta, di un morbo di Hodgkin, oppure di una malattia sistemica del sangue.

Tra le forme infettive da causa nota erano in primo luogo incriminabili due forme morbose: la sifilide, portata in campo dalla constatazione della micropoliadenia e dalle reazioni biologiche positive complete (sifilide specialmente ereditaria, nella forma di epatosplenomegalia luetica), e la endocardite maligna lenta del tipo splenomegalico.

Le sindromi sifilitiche della milza non comprendono osservazioni desunte da una forte casistica, però dall'esame dei lavori più autorevoli risulterebbe che la lues può dare una molteplicità di quadri clinici che rivestono l'aspetto ora di uno, ora dell'altro quadro morboso. In realtà si è forse esagerato volendo riportare alla sifilide la causa prima di stati morbosi che ad essa eventualmente si sono soltanto associati, o che possono esserne favoriti ed influenzati. Questo concetto di discernimento è però molto difficile

da applicare: solo quando in una splenomegalia clinicamente primitiva, esistono altresì segni di lues sicura, specie, come è più frequente, ereditaria (e la diagnosi non è soltanto basata sulla constatazione di una R. W. positiva) riesce agevole mettere in rapporto le manifestazioni dovute all'agente morboso noto con i sintomi direttamente legati al tumore splenico.

Nel periodo secondario della lues, per la compartecipazione di tutto il tessuto linfatico alla infezione recente, sono frequenti le reazioni spleniche (Biermer, Weil, Queirolo, Colombini, ecc.) con i caratteri di tumori di milza acuti (splenite molle parenchimatosa di Wirchov) che possono accompagnarsi a febbre, a risentimento epatico, ad anemia con leucocitosi. Noi potevamo escludere tale possibilità, poichè nella loro rapida evoluzione questi casi non presentano mai tutto quel corredo di sintomi viscerali comune alle malattie splenomegaliche (diarrea, emorragie, crisi dolorose addominali, ecc.); inoltre sogliono verificarsi segni di insufficienza epatica con crisi più o meno intense di itterizia.

Nel periodo terziario invece si ritiene costante la compartecipazione di un lieve tumore di milza (Banti-Grocco) ma possono verificarsi delle notevoli splenomegalie sclerogommose congiunte per lo più ad epatite che possono decorrere con leucocitosi atipiche ed anche con eritrocitosi. Si tratta di forme di « splenite sclerosa » (Birsch-Hirschfeld) od « interstiziale » (Robert) isolata od associata a gomme miliariche periarteriose o a gomme voluminose affioranti sulla capsula splenica; è in genere concomitante o prevalente la degenerazione amiloide. Nella milza si ritrovano segni di proliferazione reticolare ed anche focolai mieloidi.

Ma la forma isolata di sifilide terziaria della milza è rara; essa si unisce quasi sempre ad altre manifestazioni o segni clinici di lues ereditaria od acquisita che ne favoriscono la diagnosi. Inoltre nei casi più comuni, l'azione di un trattamento antiluetico energico, specie nelle forme associate a produzioni gommose, ne modifica od arresta l'evoluzione.

Questa D. D. ci lasciava molto incerti, per cui ricercando nella letteratura, abbiamo esaminato alcuni casi tipicamente descritti di sifilide viscerale esclusivamente o prevalentemente splenica; constatammo che in quasi tutti coesistevano delle note somatiche, od altri sintomi favorevoli alla diagnosi di infezione luetica. Ad esempio nel caso assai citato del Guerin, una splenomegalia liscia, raggiungente la spina iliaca, era congiunta a micropoliadenia ed a periostosi tibiale; mediante la cura mercuriale regredì il tumore di milza e scomparve l'osteite.

Nel caso di Thomas esisteva il dato precedente di una sifilide acquisita mal curata; l'enorme tumore splenico manifestatosi rapidamente all'età di 35 anni, regredì all'inizio della cura specifica.

Nel caso di Jeanselme e di Schulmann, in un uomo di 38 anni coesistevano una esostosi della tibia e dell'omero, un fegato ingrandito ed una milza del diametro di 21 cm.; anche qui si fecero risentire su tutti gli organi gli effetti della cura antiluetica.

E così di altre osservazioni; tra i casi italiani va citato quello di Verdozzi (in un soggetto di 52 anni) decorrente con anemia e febbre intermittente del tipo presentato dal nostro malato, « la temperatura iniziava verso mezzogiorno e scompariva la notte con moderato sudore, le elevazioni febbrili raggiungevano 38°-40° ». V'era micropoliadenia indolente, un tumore splenico raggiungente l'ombellicale traversa, ed un lieve risentimento epatico. Deperimento progressivo, inappetenza, però « non disturbi gastro-enterici ». L'esame istologico della milza estirpata dimostrò una forma di splenite sclerosa con degenerazioni jaline dei follicoli linfatici. Anche qui, oltre la R. W. positiva poteva assumere un valore speciale la presenza di una ulcerazione cronica del cuoio capelluto, e poi l'esito favorevole ottenuto soltanto colle cure specifiche (iniziate dopo la splenectomia).

Altri casi sono riportati nel lavoro di Furno, con valore di vere splenomegalie luetiche isolate. Un caso osservato da questo A. in un uomo di 34 anni nella Clinica di Halle, mi sembra degno di riportare per il confronto che se ne può trarre con l'osservazione del nostro ammalato.

« Si trattava di un uomo di 34 anni meccanico. Senza precedenti famigliari e personali di speciale interesse; si era sicuramente infettato di sifilide 8 anni prima, si era curato, ed in seguito anche ammogliato. La moglie aveva avuto 3 gravidanze di cui 2 abortive al 5° mese, ed una condotta a termine. Da circa 4 mesi il p. accusava progressiva diminuzione di forze, pallore, dimagramento, cefalea e febbre, talora anche elevata 38-38,5. Visitato da un medico, questi constatò una splenomegalia e lo inviò in Clinica, ove fu riscontrato uno stato anemico, grave, senza ittero, diminuzione notevole dei gl. rossi e di emoglobina, valore globulare aumentato, leucopenia. Inoltre poichilocitosi, anisocitosi e presenza di normoblasti e *qualche megaloblasto*. La resistenza globulare non era diminuita sia del sangue completo, sia che deplasmatizzato. La milza era voluminosa debordante quasi 4 dita dall'arcata costale, larga ed alta; alla palpazione era liscia, dolente. Fegato nei limiti fisiologici. Niente altro di notevole. Wassermann intensamente positiva. Urobilinuria discreta. Il quadro cambiò radicalmente e con relativa rapidità in seguito alla cura specifica, che cominciò col fare regredire il tumore di milza e modificò fino alla norma le condizioni ematologiche del malato ».

Per quanto questo quadro clinico possa richiamare il caso da noi studiato, tuttavia in esso esiste il dato sicuro dell'epoca del contagio e due gravidanze abortive della moglie al 5° mese. Inoltre il quadro ematologico è decorso con leucopenia costante e debole reazione normomegaloblastica che si potrebbe paragonare alla seconda fase ematica del nostro ammalato. Gli altri elementi, la febbre e le modificazioni della milza non si presentano differenziabili. E' decisivo però che anche qui il quadro cambiò con rapidità in seguito a cura specifica che agì su tutti i sintomi essenziali: fece regredire il tumore splenico, riportò alla norma le condizioni del sangue. Il secondo caso del Furno, riferentesi ad un uomo di 40 anni, è più decisamente differenziabile, per quanto i dati anamnestici fossero assolutamente negativi, coesistevano cefalee notturne e vertigini, non si presentò mai febbre, mai emorragie. Anemia notevole, gl. rossi 2.500.000, gl. bianchi 6.000, valore globulare 0,70, Hb. 35, formula leucocitaria pressochè normale (pol. neutr. 71 %), senza cellule immature od anomale. Anche in questo caso una cura di Neosalvarsan ha dato risultati dopo le prime dosi endovenose.

Tuttavia devesi constatare che in molti di questi quadri clinici non si ritrovi particolarmente studiata la morfologia del sangue, specie il decorso ematologico, così che non abbiamo elementi sicuri per differenziare le reazioni ematiche legate ad alterazioni luetiche primitive della milza con quelle dovute ad affezioni spleniche di altra natura.

Nel caso in esame invece, nessuna notizia anamnestica, nessuna manifestazione all'infuori della poliadenia, poteva riportare al sospetto della lues, e nessuna modificazione decisiva locale e generale si verificò dopo l'impiego di energica cura specifica. Oltre a ciò è importante che nelle forme sclerogommose lo stato generale suole mantenersi buono; potendo aversi soltanto sintomi leggeri riportabili al grado di anemia. Nel decorso si ritrovano leggere elevazioni febbrili, ma la temperatura elevata, insistente riporta quasi sempre al concetto di una forma di infezione acuta sopraggiunta, o di altra natura. I casi che si accompagnano ad intensi dolori nella regione splenica sono rari: di solito si nota appena una tensione leggermente dolorosa all'ipocondrio sinistro, intermittente, dovuta a perisplenite.

A questi elementi differenziali, vanno aggiunti quelli risultanti dall'esatta valutazione dei dati ematologici. Nella sifilide viscerale è frequente l'anemia ma non costante: può essere lieve, di media intensità; è stata descritta a tipo pseudo-perniciosiforme negli ammalati poco o male curati (Thomas, Queyrat, Jeanselme, Schulmann, ecc). Non è raro trovare accanto ad un numero di globuli rossi pressochè normale una reazione eritroblastica intensa, che regredisce con l'intervento specifico. Ad es. un caso tipico da noi osservato nella Clinica, riguarda un uomo di 35 anni affetto da splenomegalia (diametro Mx 22 cm.) poco dolente, a superficie irregolare, che dimostrava, con un numero di gl. rossi intorno a 3.000.000 e 6.000-8.000 leucociti, una reazione eritroblastica intensa (40 % sulla cifra dei gl. bianchi) che si accentuò sotto l'azione splenocontrattile dell'adrenalina. Dopo un congruo trattamento an-

tiluetico regredì il tumore splenico e scomparve la reazione eritroblastica. Più raramente si è notata una evoluzione ematica del tipo aplastico, con diminuzione progressiva del numero dei gl. rossi e dei gl. bianchi, valore globulare basso, mancata retrazione del coagulo sanguigno. Si tratta ordinariamente di una anemia progressiva, intensa, con diminuzione corrispondente di Hb. (Castaigne e Cithala, Caussade e Levi-Fraenkel, Grenet e Peignaux). I globuli bianchi possono conservare il loro numero e la loro proporzione morfologica; tuttavia può esistere un certo grado di leucocitosi (Perrin) o una leucopenia (Caussade e Levi-Fraenkel) con eosinofilia (Galliard e Perrin).

Specialmente nella sifilide ereditaria è stata osservata una notevole leucocitosi, tra 12 e 24 mila gl. bianchi, e secondo Wirchov, Reiss, Biegausky, Neumann, Grawitz, Sorrentino, l'aumento « è dovuto ad una mononucleosi », e non di rado si verifica la comparsa di cellule anomale specie *mononucleati a granulazioni miste atipiche.*

Adunque una multiformità di reperto nel quale il nostro caso poteva rientrare per il tipo di anemia e per il grado della leucocitosi con « mononucleosi » genericamente intesa, senonchè un predominio così marcato della reazione reticolo-endoteliale, con speciali caratteri morfologici evolutivi, non mi risulta sia ancora stato descritto.

D'altra parte l'esame della ghiandola estratta per biopsia (febb. 1929), che deponeva per una forma di linfoadenite iperplastica cronica a grosse cellule, non escludeva l'ipotesi della lues, e lo stesso si dica del reperto della puntura splenica, poichè sotto lo stimolo di un'infiammazione cronica, è noto che la milza può divenire sede di piccoli nidi di proliferazione mieloide.

Un elemento di importanza non assoluta è fornito dalla reazione di Wassermann che è stata per due volte positiva e poi negativa dopo iniziata una cura specifica, durante la quale si è anche notata una prima riduzione della splenomegalia (invero troppo rapida), ed una attenuazione marcata della febbre. Erano questi i dati che uniti all'apprezzamento di qualche irregolarità a carico del bordo splenico, portavano in primo tempo a pensare con fondamento all'infezione luetica; però, come abbiamo già esposto, l'esame accurato dei sintomi, e l'osservazione ulteriore del caso, dimostrarono che proseguite le cure più energiche con « 914 », ciò nonostante le condizioni dell'ammalato sono peggiorate: la milza si è di nuovo tumefatta, mentre le linfoghiandole hanno persistito senza alcuna modificazione, si è ripresentata la febbre intermittente ed accentuata l'anemia, sul quale elemento è da considerarsi costante l'influenza favorevole della cura specifica. Inoltre un miglioramento con oscillazione dei sintomi si è ripetuto anche indipendentemente dagli interventi curativi specifici. Cosicchè le modificazioni osservate durante la cura antiluetica, potevano considerarsi come fenomeni accidentali, abbastanza comuni nelle splenomegalie febbrili, legati cioè all'andamento stesso della malattia. Nelle emopatie poi, come nei tumori maligni e in alcune infezioni parassitarie, nella linfogranulomatosi maligna, bisogna rimarcare che la reazione di Wassermann è riuscita spesso positiva; e nell'esperienza di molti AA. si trovano dei referti di oscillazione di questa ricerca in varii periodi, potendosi presentare saltuariamente o ripetutamente positiva.

Criterio di notevole importanza, come risulta dai casi prima citati, è che sotto energiche cure antiluetiche, specialmente le forme gommose,

risentono decisamente ed abbastanza stabilmente nel decorso, per quanto un insuccesso terapeutico nel caso concreto non sarebbe stato da solo sufficiente ad escludere la possibilità della lues. Infatti abbiamo un esempio in malattie sicuramente luetiche, ad es. nervose e dei grossi vasi arteriosi, le quali non sono influenzate dalla terapia specifica, chè anzi talora peggiorano, ed un concetto istologico diretto per il quale risulta evidente che nelle forme di splenite interstiziale semplice lo specifico può esercitare nulla o scarsa azione così da non potersi osservare notevoli modificazioni del volume splenico. Tuttavia in questo caso, come ho già esposto, esse sono state troppo brusche per potersi mettere in rapporto col trattamento antiluetico e si sono ripetute anche indipendentemente da esso a notevole distanza di tempo.

Concludendo per ora su questa d.d., dalla esatta valutazione dei sintomi e del loro decorso il sospetto di una splenite luetica nelle forme comunemente note, veniva a perdere di importanza.

Il carattere periodico della febbre ad accessi intermittenti, poteva richiamare la possibilità di una sepsi lenta, quale si verifica nella *endocardite maligna*, la quale in periodo avanzato può accompagnarsi a notevole splenomegalia. Infatti in un primo periodo il quadro è costituito essenzialmente da anemia progressiva con leucocitosi, tumore di milza non duro e non molto accentuato; l'assenza o la scarsità dei fenomeni cardiaci può lasciare in dubbio sulla loro natura organica. Inoltre recentemente da Cattan e Saur è stata richiamata l'attenzione sulla possibile presenza di numerose emazie nucleate nel sangue di individui affetti da endocardite streptococcica. Nella leucocitosi è frequente il reperto di cellule monocitoidi (monocitosi speciale dell'endocardite lenta secondo Merklen e Wolf), però il loro numero, benchè possa raggiungere cifre considerevoli, ed essere aumentato per effetto dello strofinio locale nel luogo del prelevamento ematico (Patella), non raggiunge mai un valore così elevato come nel nostro caso; inoltre le cellule staccatesi dai capillari hanno il carattere « endotelioide » (endoteliosi: Fontana) nè si rinvengono in così diverse fasi di maturazione ematica.

Concludendo nel nostro caso dal punto di vista clinico, accanto ad una emocultura costantemente negativa, andavano posti il grado notevolissimo di splenomegalia fin dai primi tempi di osservazione, l'assenza di fenomeni nella sfera cardiaca anche in periodo avanzato, il tipo morfologico della leucocitosi e l'intensità della seguente reazione eritromegaloblastica.

L'alterazione diffusa del sistema linfatico richiedeva di escludere un quadro di *linfomatosi tubercolare* (Banti) specie in quelle forme descritte sotto il quadro delle pseudoleucemie (Le Roy). Ma, a prescindere dal fatto che nell'anamnesi famigliare del paziente non esistevano precedenti tubercolari e che egli era clinicamente indenne da lesioni specifiche antiche e recenti, il volume delle linfoghiandole si mantenne costantemente piccolo e nessuna di esse contrasse rapporti con tessuti vicini nè subì colliquazioni caseose ed ulcerazioni. Il reperto ematologico si scostava decisamente da quello dell'infezione t.b.c. ghiandolare che, anche nelle reazioni anemiche più intense, suole accompagnarsi a marcata mononucleosi linfocitaria. Il reperto di biopsia della ghiandola escluse del resto una alterazione tubercolare.

Una diagnosi differenziale più importante presentavasi in un primo tempo con la linfogranulomatosi maligna del tipo generalizzato ma prevalentemente splenico. Numerosi sintomi potevano favorire questa ipotesi diagnostica a cominciare dalla febbre, riproducente un andamento non distin-

guibile da quello più comune dell'Hodgkin (Fabiani, Gowers, Pel, Ebstein, Trenti, ecc.) all'interessamento del sistema linfatico, allo stato di anemia, sintomi tutti corredati da una caratteristica variabilità, sopratutto per ciò che riguarda la febbre, la splenomegalia ed il reperto ematico.

L'andamento ricorrente della temperatura poi in questa malattia si accompagna spesso a modificazioni del volume della milza, del fegato e delle tumefazioni ghiandolari. Ma se nel nostro caso riesce impossibile differenziare il tipo febbrile da quello del linfogranuloma maligno, invece le modificazioni del tumore splenico sono estremamente rapide e sempre in rapporto alle epistassi, non seguono cioè un ritmo graduale come nella febbre dell'Hodgking che si ritiene dovuta a prodotti disintegrativi dei tessuti patologici al cui versamento in circolo (sostanze piretogene) corrisponderebbero la febbre, la riduzione progressiva degli organi tumefatti (quindi anche delle linfoghiandole) e la positività instabile della Reazione di Wassermann.

L'andamento di solito è cronico, progressivo, ma la malattia può avere un decorso più breve mantenendo i suoi sintomi caratteristici. L'adenopatia può bensì generalizzarsi saltuariamente risparmiando stazioni ghiandolari intermedie, ma di solito la propagazione è graduale seguendo la corrente linfatica di tappa in tappa e non si presenta fin dall'inizio con una diffusione così uniforme, con caratteri pressochè costanti, cioè senza modificazioni o deformazioni almeno a carico di qualche gruppo ghiandolare, per tutto il decorso della malattia come avvenne nel nostro caso.

Inoltre la splenomegalia è generalmente secondaria alle tumefazioni delle ghiandole ed è più raro, per quanto possibile (dal 6 al 9%), che si riscontri una splenomegalia quasi contemporanea o precedente alla adenopatia o, se si presenta tale, spesso suole rimanere come fenomeno isolato (linfogranulomatosi a tipo splenomegalico).

Nell'Hodgkin si nota quasi sempre una riduzione di emoglobina e del numero dei gl. rossi con valore globulare al di sotto dell'unità; solo eccezionalmente sono state notate cifre molto basse di Hb. e di eritrociti e segni di reazione normoblastica (Hirschfeld, Grawitz), non sono descritti megaloblasti.

Il comportamento medio del numero dei leucociti si aggira intorno a 10.000 ma, in statistiche assai recenti di Trenti, di Brancaleoni, nei casi di Fabiani, Schur ed altri, si è trovata la possibilità di leucocitosi elevata fino a 30.000 leucociti. Può altresì risultare leucopenia costante o transitoria in qualche stadio della malattia, indipendentemente da trattamento radiologico al quale Aubertin e De Unno la vogliono per solito riportare. Nelle localizzazioni prevalentemente addominali e nelle lesioni concomitanti granulomatose del midollo osseo, si può stabilire leucopenia insistente (Irschfeld-Lubarsch) e tale leucopenia suole coincidere appunto con i rari casi di intensa anemia.

Monociti furono riscontrati fino al 22 % nell'Hodgkin ed anche cellule da proliferazione degli endoteli di rivestimento dei seni linfatici (Micheli), cioè grossi elementi con nucleo di varia forma a reticolo ben definito, con nucleoli e protoplasma più o meno abbondante lievemente basofilo. Sega ha perciò proposto di far rientrare la reazione endoteliale osservata nell'Hodgkin nel gruppo delle R. E. secondarie o sintomatiche.

Questi elementi endoteliali mononucleati però non possono mai assumere nell'Hodgkin carattere di una reazione sistemica intensa quale nel primo periodo del nostro caso, nè presentare in serie dei segni di evoluzione e di differenziazione così evidenti.

Concludendo nel nostro caso anche l'oscillazione graduale della leucocitosi fino a quasi 3000 elementi da 18.000 potrebbe far parte del corredo instabile dell'Hodgkin (1), ma quando la leucopenia si è stabilita osserviamo una reazione eritromegaloblastica quale in esso non risulta descritta.

Anche qui è decisivo che ripetute biopsie negarono la presenza di tessuto a tipo granulomatoso.

Alcuni elementi imponevano di eliminare la possibilità di una *splenomegalia tromboflebitica*, di questa forma non rara, valorizzata e più nettamente individualizzata in questi ultimi anni, sopratutto per opera della scuola di Frugoni. È importante che in alcuni casi è stato descritto a base della forma morbosa un processo cronico da lues.

Se noi ci riportiamo però al quadro morboso desunto dalle osservazioni di Barth (1851) e poi di molti altri AA. (Romelaire, Fiessinger, Eppinger), fino alle più recenti di Frugoni, ci rendiamo conto degli elementi differenziali risultanti dalla nostra osservazione, per quanto alcuni sintomi, specialmente la febbre e le riduzioni della milza consecutive alle emorragie, avrebbero potuto richiamare in discussione questa forma. Fontana nel suo lavoro «Splenomegalia splenotrombotica con presenza di aree splenosiderotiche» riporta che mentre nel primo periodo la malattia può venire confusa col morbo di Banti, nella seconda fase la diagnosi clinica di S.T. s'impone con una certa sicurezza per la classica triade sintomatica: *gastrorragie cui segue riduzione del tumore splenico, febbre, in coincidenza col riacutizzarsi del processo flebitico* (Cesa-Bianchi), *ascite* (per successiva, frequente diffusione alla mesenterica o al tronco portale; Frugoni, Lusena).

Ma nel caso in questione, non abbiamo elementi per ammettere un primo periodo cronico e del secondo periodo la febbre a tipo settico, esponente della flebite, non corrisponde all'insieme dei sintomi che questa caratterizzano: non dolori acuti od irradiati, non segni di stasi epatica e di diffusione del processo. D'altra parte la riduzione della milza dopo le ingenti epistassi (oltre 500 cc.) doveva piuttosto essere spiegata come una conseguenza della riduzione della massa sanguigna, non avendo le vene nasali alcun rapporto diretto con il circolo parziale splenico.

Tuttavia il processo tromboflebitico può essere secondario ed intervenire in altri quadri morbosi, cosicchè non è agevole diagnosticare in essi tale concomitanza. Anzi il Fontana in base allo studio di numerosi casi della letteratura (quelli del D'Arbela, del Signorelli e del Moretti) ed altri personali che non rivelano alcun sintomo tipico e costante, riconosce che non è solo difficile pretendere di distinguere le forme tromboflebitiche secondo lo schema tracciato da Josselin de Jong per la diagnosi topografica del processo trombizzante, ma è « quasi sempre impossibile già la sola diagnosi di splenomegalia splenotrombotica ». Per cui accetta il concetto del Moretti che cioè « è assolutamente necessario che il ragionamento clinico si appoggi in ogni caso al controllo anatomcico » che nel caso presente escluse una concomitante alterazione del sistema venoso splenico.

Essendo ancora oggi discussi i rapporti di questo quadro morboso con la *splenogranulomatosi siderotica*, ricordo di sfuggita che la sintomatologia più comune con la quale decorre questa forma morbosa nelle esposizioni di Gamna, Nantà, Weil, accentua le differenze fondamentali con la nostra

(1) BRANCALEONI afferma che nei casi da lui studiati « il reperto numerico dei leucociti è stato variabile da caso a caso ed in uno stesso caso in esami ripetuti ».

osservazione. Infatti nella splenogranulomatosi siderotica i fenomeni acuti sono in genere assenti; la febbre manca nel maggior numero dei casi o non è certo così tipica. Nel sangue si trova leucopenia e talora piastrinopenia, la diatesi emorragica è frequente. La puntura della milza, per la capsula ispessita, e l'incontro di noduli sclerotici offre resistenza; nel materiale estratto il reperto di eosinofili e plasmacellule in forte numero indica un processo infiammatorio cronico.

Per ragioni consimili non è da prendersi in esame la malattia di Banti della quale manca il caratteristico decorso cronico distinto nei tre classici periodi: preascitico anemico, intermedio, ed ascitico.

La frequenza con la quale sono stati descritti casi speciali di anemie a tipo pernicioso od a cui è stato aggiunto l'attributo di « perniciosiformi », e l'incertezza che ancor oggi alcuno pone nel valutare il reperto megaloblastico del sangue, impose nel nostro caso di discutere la possibilità di una forma di *anemia perniciosa riportabile al tipo splenomegalico di Strümpel-Bignami*, i cui caratteri fondamentali consistono in « *poussées* » febbrili svolgentesi col quadro ematico dell'anemia perniciosa; in qualche caso poi la forma può decorrere con andamento acuto, specie nella sua fase terminale, tanto che si è dimostrata importante la diagnosi differenziale con leucemie acute in cui manca qualche sintoma più caratteristico, quale ad esempio la diatesi emorragica e le manifestazioni ulcerose a carico delle mucose orale e faringea (Ghiron).

Però esaminati i fenomeni, a parte il fatto importante che la splenomegalia è stata precoce rispetto ai sintomi anemici, e fu a sua volta preceduta ed accompagnata da tumefazioni ghiandolari che non rientrano nel quadro dell'anemia perniciosa essenziale, possiamo notare che in questa il carattere febbrile suole essere più irregolare, inoltre che nei periodi gravi è quasi la regola una notevole e costante leucopenia.

Ferrata attribuisce l'essenza dell'anemia perniciosa ad una speciale evoluzione dell'elemento istioide da cui deriva la manifestazione megaloblastica nel sangue e nei tessuti emopoietici. Infatti è possibile ritrovare emoistioblasti circolanti in anemici perniciosi, e talora sono state descritte tutte le forme di evoluzione verso la serie megaloblastica. Però nel nostro caso l'emoistioblastosi era costantemente intensa nel primo periodo ed ha ceduto nella seconda fase ad una reazione megalo-eritroblastica, così accentuata quale non si riscontra nell'anemia perniciosa essenziale. L'esame ripetuto del sangue dimostrava altresì elementi con segni di atipia, o con altro indirizzo evolutivo, per cui l'evoluzione riportava più al concetto di una emoistioblastosi a vario indirizzo. La multiformità ed il numero degli elementi nucleati della serie rossa poi, di per sè considerata, poteva indirizzare al quadro dell'« eritremia pseudo-perniciosiforme » (Di Guglielmo).

Fra gli altri caratteri ematologici differenziali ricordo che il valore globulare è stato variabile, che l'anisocitosi con megalocitosi ipercromica, la poichilocitosi non erano fin dall'inizio così caratteristiche nell'insieme dei loro elementi come nei casi di anemia perniciosa non trattati con la terapia epatica. Un tentativo di somministrazione quotidiana di gr. 200 di fegato semicrudo non ha portato a quelle modificazioni rapide e decise che si verificano nell'anemia perniciosa essenziale tipo Biermer.

Sono state descritte delle forme di anemia perniciosa che presentavano tutti i gradi di passaggio verso le *anemie emolitiche* e l'*ittero emolitico*, ma benchè il reperto istologico splenico dimostrasse una lesione prevalentemente emolitica, di questi quadri mancano il decorso, il reperto ematologico e so-

pratutto le crisi d'ittero; è ben vero come in soggetti luetici siano stati descritti dei casi di splenomegalia con lieve ittero cioè senza i segni evidenti di compartecipazione epatica (Gaucher, Giroux, Teissiet, Beurmann, Gellet, Furno), ma fino ad oggi non è provato che il quadro emolitico essenziale possa avere a base fondamentale la lues, mentre i casi di ittero emolitico acquisito luetici non sarebbero che forme di ittero emolitico congenito rilevate dalla infezione luetica (Micheli).

*
* *

Sulla base di questi elementi negativi, per l'anemia grave progressiva che accompagnava la molteplice evoluzione morfologica nel sangue, era naturale prendere in considerazione il termine di *leucoanemia* (Leube-Arnhet) istituito a definire alcune forme, per lo più di leucemia, nelle quali il sintoma anemia e la reazione eritroblastica hanno assunto un alto grado. Numerose osservazioni sono state pubblicate sotto questo nome negli adulti (Morawitz, Ferrata, Negreiros-Rinaldi, Lhambia) e più spesso nei bambini da Leube che conclude per l'associazione dell'anemia perniciosa e della leucemia mieloide (forme di passaggio fra anemia perniciosa e leucemia).

Näegeli applica questo nome per differenziare dal punto di vista ematologico l'anemia perniciosa decorrente con mielocitosi intensa e costituirne una forma speciale a sè. Pappenheim nega un'autonomia al termine di leucoanemia e considera i casi descritti come una varietà sintomatologica della leucemia (forma anemica della leucemia mieloide). Reischesteiner pensa che all'anemia perniciosa si possa aggiungere un reperto a tipo leucemico quando, specie nella varietà splenomegalica, si associ una metaplasia mieloide nella milza. Luce e Hirschfeld invece, richiamano l'attenzione sulla frequenza con la quale nei casi progrediti di leucemia in tutte le sue forme, si aggiungono al quadro leucemico delle alterazioni anemiche, e pensano che la maggior parte dei casi con reperto leucanemico debbano esser considerati come leucemie in cui per una causa qualsiasi il fattore fondamentale leucemico siasi associato a gravi sintomi anemici. Parlavecchio e Enrico mantengono la diagnosi di leucemia acuta in un caso con speciali caratteristiche ematologiche, nel quale si è andata intensificando una reazione eritroblastica con apparizione terminale di megaloblasti basofili. Nobécourt, Gerard e Richet descrivono una sindrome clinica intermedia tra anemia perniciosa acuta e leucemia acuta e Chauffard e Bernard un caso di anemia perniciosa con ittero terminato con una leucemia mieloide acuta. A parte coloro che con Leube e Arneth ammettono una « leucoanemia idiopatica » rappresentata da una gravissima malattia infettiva *sui generis*, vi sono poi numerosi AA. i quali riportano il quadro leucanemico a quello che si può verificare in diverse infezioni gravi, specie dopo che, anche per mezzo di sostanze chimiche tossiche, si è riusciti a provocare forme di « leucanemia sintomatica ».

D'altra parte la genesi del quadro leucanemico nel suo componente anemizzante è stata ricollegata a semplici alterazioni dell'ematopoiesi in seguito ai rapporti intimi genetici fra leucociti ed eritrociti ed anche per l'ipotesi che la neoformazione esagerata di leucociti alteri la formazione dei gl. rossi.

Ghedini nel suo studio sulle eritroblastosi leucemiche (1915) pensa che le variazioni di reperto ematologico possano rappresentare soltanto fenomeni sintomatici transitori « senza speciale influenza per la identificazione istoanatomica dei processi mieloidi » poichè nelle sue forme cliniche la mielosi eritroblastica talora decorre leucemica o subleucemica, eritremica o ipoeri-

tremica con alternative e successioni ora dell'una ora dell'altra fase ematologica.

Tutti questi esempi che giustificano genericamente nella sintomatologia il termine *leucanemia*, dimostrano altresì come esso non abbia un valore definito, poichè è stato applicato indifferentemente ogni qualvolta nel decorso di una malattia ad etiologia ignota si verificava una situazione leucanemica, anche di fronte a quadri istologici già nettamente definiti. Tuttavia lo svolgersi dei fatti ematici non meritava nel caso nostro l'attributo di « leucanemico » che, se pure accettato superficialmente specie nella seconda fase ematica, non poteva resistere allo studio complessivo del sangue ed all'indagine istologica.

Aubertin chiama poi « anemia splenica con mielemia rossa » una forma di iperplasia mieloide della milza nella quale compaiono numerosi gl. rossi nucleati, mielociti e cellule di Turk. I concetti moderni sulle eritroleucemie ed eritremie pure, potrebbero forse chiarire alcuni di questi casi, mentre il termine di leucanemia non sembra conservare che il valore di una espressione ematologica usata a definire quadri ematici di forme altrimenti classificabili dal punto di vista istologico.

*
* *

La presenza nel sangue di « emoistioblasti ad evoluzione ematica » in così forte percentuale esclusa una semplice reazione secondaria a malattie infettive acute, od una compartecipazione nell'aspetto più comune delle forme leucemiche, richiamava la possibilità di un interessamento primitivo del sistema reticolo-istiocitario, per cui le tumefazioni degli organi emolinfatici rappresentassero una conseguenza delle modificazioni di esso.

Era facilmente eliminabile il *morbo di Gaucher*, considerato come un disturbo del ricambio nel quale il sistema reticolare (ed anche endoteliale secondo Mondlelsam e Downey) viene ad ammalarsi sistematicamente e cronicamente con ipertrofia delle cellule del reticolo di tutti gli organi ematopoietici (Schlagenhaufer); condizione che si può verificare in vario grado anche nella lipemia diabetica (Schulze, Sigmund e Lutz). Infatti il decorso di questa forma morbosa è estremamente cronico e spesso è famigliare; inoltre la febbre non compare quasi mai nei casi non complicati e nel sangue esiste in genere leucopenia con neutrofilia e talvolta linfocitosi, cioè non sono osservabili i segni diretti della compartecipazione essenziale reticolo-endoteliale.

Sotto la denominazione di *reticolo-endoteliosi* si comprendono alcune forme abbastanza rare le quali basano sul reperto istologico di una proliferazione diffusa del reticolo-endotelio degli organi emopoietici, specie dell'endotelio dei capillari della milza, del fegato, del midollo osseo, che non sempre si accompagnano a reperto ematico di cellule endotelioidi.

Il caso di splenomegalia descritto da Goldschmidt e Isaac da tutti citato, costituisce un esempio di questa possibilità istologica: nel sangue accanto ad un'anemia secondaria, non esistevano elementi speciali di diagnosi. Il decorso è prolungato e domina il quadro istologico la proliferazione degli endoteli vasali sotto forma di grossi elementi mononucleati, nella milza, nel fegato (ove è descritta la moltiplicazione delle cellule stellate), e nel midollo osseo, per cui gli AA. pensano ad una malattia sistematica primitiva del reticolo-endotelio paragonabile alla forma di Gaucher.

Da queste *reticolo-endoteliosi diffuse* (Cesa-Bianchi) si passa ai veri « *endoteliomi* », più frequenti nel fegato dove la proliferazione endoteliale av-

viene sotto forma di noduli e di tumori solidi di un aspetto sarcomatoso (Ficher).

Goldschmidt e Isaac accennano ad una « pseudoleucemia » dovuta alle cellule della parete vasale, nella quale gli elementi non vengono immessi in circolo e il caso da loro descritto va considerato come una possibilità eccezionale di endoteliosi pura (Endothelhyperplasia) cioè di « una malattia proliferativa speciale del sistema reticolo-endoteliale con manifestazione unilaterale della parte endoteliale » (Letterer).

Esistono però nella letteratura dei casi nei quali gli elementi vasali non partecipano in modo evidente, rispetto alla rimanente parte reticolare, così da giustificare la denominazione semplice di « Reticulosi leucemiche ed aleucemiche ».

Nel caso di Ewald qualificato come una « reticulo-endoteliosi leucemica » il reperto di cellule mononucleate primordiali nel sangue (90 %) corrispondeva a produzioni reticolari formate da elementi con i quali le cellule circolanti dimostravano una netta morfologia di passaggio.

Letterer dubita tuttavia che « si possa mantenere la separazione rigorosa della proliferazione delle cellule reticolari da una parte e delle cellule endoteliali dall'altra », così da consigliare di accettare la distinzione di due malattie rispettivamente separate, soltanto per l'effetto delle modificazioni morfologiche terminali. Egli descrive un caso in cui nel circolo periferico erano presenti « macrofagi » in massa, di sicura derivazione reticulo-endoteliale splenica (cellule reticolari ed in parte degli endoteli dei seni) ed epatica (cellule di Kupfer in moltiplicazione).

Di Guglielmo poi tende ad ampliare il campo delle reticolo-endoteliosi. Questo A. in base all'osservazione di due casi, uno di eritremia, l'altro di sepsi streptococcica, nei quali si constatava una partecipazione endoteliale intensa, pensa che tale associazione non possa essere considerata soltanto come un fatto reattivo secondario, ma che i processi morbosi di questo tipo, cioè con presenza in circolo di numerose cellule endoteliali e con lesioni iperplastiche sistemiche del sistema R. E., « devono ritenersi come vere emoistioblastosi o reticulo-endoteliosi ».

È tuttavia discusso se queste forme meritino una posizione distinta nella classificazione delle malattie dell'apparato reticolo-endoteliale, e se decisamente, considerando questo come facente parte del tessuto emopoietico, siano da porsi nel gruppo delle leucosi.

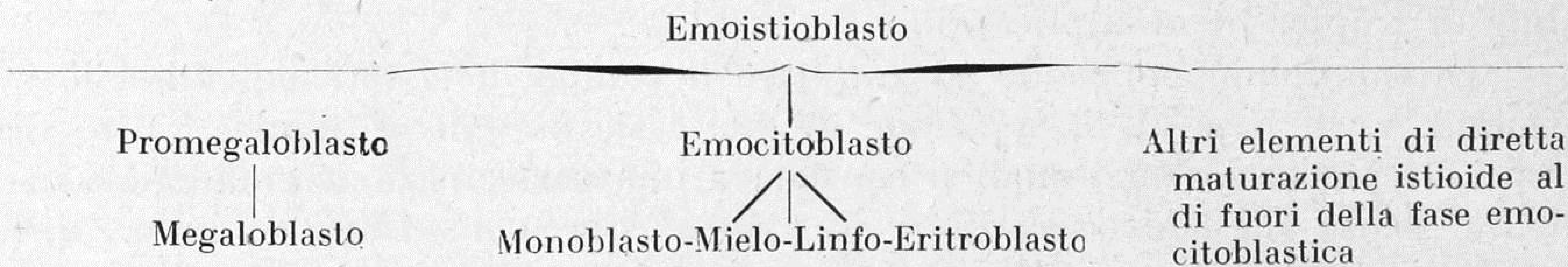
V'è di certo che nella patologia sono oggi accettate delle forme morbose che colpiscono a tipo sistemico l'apparato reticolare e endoteliale (reticolo-endoteliosi apparentemente primitive idiopatiche di Sega), con prevalente interessamento della parte reticolare od endoteliale, e poichè questo sistema nella sua unità anatomica, ha proprietà polivalenti di evoluzione, gli elementi che lo costituiscono possono proliferare come tali o concretarsi in serie verso una maturazione abituale od atipica. Non fa meraviglia dunque che, ammalando, esso possa alterarsi quantitativamente e qualitativamente con una evoluzione sistematica di aspetto vario, ora dell'una ora dell'altra sua modalità evolutiva.

Di fronte ai casi del tipo di quelli di Goldschmidt e Isaac, di Pentmann, di Ewald, di Borrisowa, di Di Guglielmo, ecc., verrebbero a porsi le osservazioni cliniche ed istologiche di malattie proliferative diffuse dell'apparato reticulo-endoteliale considerato nel senso di sistema istio-monocitario, che decorrono con reperto ematico a tipo leucemico, riallacciando nella istogenesi iniziale le « reticulosi » con le « monocitosi leucemiche » sostenute

mann e ribadite con le *leucemie croniche a monociti* da Schilling, Castellino e Ferrata, Merklen e Wold ed altri. Sega e Brustolon in un caso di leucosi acuta che mostrava nel sangue elementi di aspetto monocitoide in proporzione del 50 %, riportabili alla struttura delle cellule staminali o primordiali degli AA. tedeschi, con un debole interessamento del sistema eritropoietico, discutono sulla opportunità di adottare per questo caso il termine di leucemia monocitica o più precisamente quello di reticolo-endoteliosi leucemica che risponderebbe più fedelmente al concetto morfogenetico della alterazione. Tutti questi esempi della letteratura prospettano descrizioni di elementi ematici mononucleati che differiscono nei loro caratteri, ma che si prestano a discutere volta a volta il problema non facile della loro origine, dalle cellule reticolari-endoteliali ed intermedie del sistema R. E. e quindi della istogenesi della malattia.

Risulta dall'esame di questi fatti che il termine reticolo-endoteliosi può restare strettamente tale in base ai casi descritti, e rivelatisi istologicamente sotto l'aspetto della proliferazione r. e. diffusa, ma che per l'evoluzione speciale delle cellule, l'indirizzo della forma può variare fino a riprodurre il tipo leucemico, quando il suo orientamento morfologico sia sufficientemente evoluto così da ricordarne o riprodurne il quadro ematologico, pur riconoscendosi nella maturazione di alcuni elementi e nell'atipia di altri i segni della fondamentale primitiva reazione reticolare.

Se ci rivolgiamo infatti alla teoria dell'emoistioblasto polivalente secondo lo schema:



ci rendiamo conto dell'aspetto *diverso o misto o variabile o intermedio* che può assumere una malattia primitiva dell'emoistioblasto a seconda dell'indirizzo evolutivo in cui si orienta o si arresta la cellula originale.

Il dato istologico necroscopico potrà sorprendere l'espressione delle modificazioni terminali, mentre la biopsia può dare nozione di uno stato iniziale od intermediario, come appunto avvenne per la prima biopsia nel nostro caso.

In questo lo specchio ematologico si è mantenuto più fedele all'entità delle modificazioni, poichè esso, dopo la reazione primitiva emoistioblastica (emoistioblasto ematico), ha presentato segni contemporanei di evoluzione monoblastica e monocitoide (con scarsa evidenza di uno stadio emocitoblastico) e poi verso la serie megaloblastica ed infine granulocitica, come manifestazione separata o fusa alla probabile reazione degli elementi midollari parenchimatosi.

Ricordo a questo proposito le osservazioni circa una serie cellulare di passaggio dalla morfologia emoistioblastica alla megaloblastica nell'anemia perniciosa (Castellino, Ferrata, Di Guglielmo), la descrizione dei promegaloblasti nucleolati lievemente basofili di diretta origine reticolo-endoteliale e d'altra parte, come in rare figure di questo caso, l'individualizzazione di elementi megaloblastici a nucleo emocitoblastico (Fontana, Introzzi), nonchè l'opinione di Pappenheim e Ferrata secondo la quale la genesi autoctona dei noduli mieloidi delle leucemie acute e subacute è sempre da mettersi in

rapporto alla particolare evoluzione degli emoistioblasti che vengono a maturarsi acquistando proprietà tintoriali e morfologiche della serie granulocitica. Devo appunto ricordare il recente caso di Lonero (*mielosi acuta emocitoblastica con emoistioblastosi*) nel quale il quadro ematologico iniziale costituito da cellule primordiali del gruppo monoblastico evolse verso la forma emocitoblastica e mieloblastica con partecipazione istioblastica, per cui l'A. parla di morfologia ematica costituita da varie tappe citologiche.

Nel nostro caso erano molto evidenti delle cellule di transazione a congiunzione dei limiti estremi di altre che non sembravano più tra loro in derivazione. Accanto alle figure emoistioblastiche in graduazione megaloblastica tipica ed atipica, troviamo forme istioidi con comparsa di granulazioni eosinofile, basofile di grandi dimensioni, o miste. In alcune cellule il nucleo ricorda decisamente quello dell'emoistioblasto linfoide, in altre assai più rare, e riportabile alla struttura emocitoblastica, in alcune esistono vacuolizzazioni nel protoplasma, nel nucleo ed in una piccola percentuale deformazioni nucleari che caratterizzano le così dette cellule aberranti (atipiche od irritative) senza speciale indirizzo, quali è frequente riscontrare in sedi neoplastiche (endoteliomi) o come prodotto di irritazioni croniche. Un'ultima percentuale di elementi, nell'ultimo periodo, riproduce l'aspetto del mieloblasto e del mielocita tipico.

In questi ultimi tempi, cellule istioidi, cioè cellule di origine mesenchimale, intese nel senso degli emoistioblasti di Ferrata, sono state individualizzate nelle malattie sistemiche dell'apparato emopoietico a tipo leucemico per opera della scuola di Ferrata. Nella leucemia mieloide è frequente la loro presenza specialmente in alcuni stadi di sviluppo della malattia (Ferrata, Cesa-Bianchi, Reitano, Pittaluga, ecc.), ma non sempre hanno un tipico aspetto di evoluzione ematica: nella forma linfatica tali tipi cellulari sono stati ritrovati da Gasbarrini (1920), da Esposito (1923), Fontana e Sega (1926) (elementi istioidi di tipo linfoblastico) ed infine in forte numero e dettagliatamente descritti dal Goglia (1928) in un caso di leucemia linfatica cronica.

Concludendo nel nostro caso l'emoistioblasto circolante va inteso nel senso di una cellula già in orientamento ematico che costituisce parte fondamentale nella trasformazione istologica, onde più che di una compartecipazione si deve parlare di una vera e propria manifestazione essenziale; di cui la prima fase ematica costituisce lo specchio fedele. Infatti se risulta che gli emoistioblasti partecipano alla istogenesi delle leucemie e possono far parte del quadro leucemico più o meno modificati, il loro reperto non è costante, per lo meno la proporzione nella quale sono stati rinvenuti non raggiunge delle cifre così elevate e non avviene che una fase ematica della malattia possa essere rappresentata quasi esclusivamente da una istiocitemia (80 %) con speciale indirizzo ematico come fu riscontrato in questo caso, a meno di prendere in considerazione una malattia propria dell'apparato reticolo-endoteliale che giustifichi il titolo di « leucosi emoistioblastica subacuta » che specifica la natura sistemica della malattia ed il tipo cellulare della reticolo-endoteliosi leucemica, da porsi accanto alle « leucemie monocitiche croniche ».

Però se l'alterazione emoistioblastica rimane il fatto fondamentale, nell'evoluzione la morfologia ematologica si modifica con caratteri che legano gli elementi l'un l'altro così da creare aspetti intermedi di assai probabile derivazione i quali rispecchiano diversi stadi di particolari orientamenti citoevolutivi.

*
* *

Se si concepisce in tal modo il fondamento patogenico di questa malattia, resta a domandarsi quale denominazione più esattamente corrisponda ad un tempo all'andamento clinico ed al reperto istologico di essa. Per questa determinazione bisogna ammettere che si è costretti a discutere nel campo teorico.

Eliminando il termine di leucanemia perchè non ben definito e non basato su un fondamento istologico concreto, non si può parlare ad osservazione completata di eritroleucemia (cui però andrebbe unito l'aggettivo di megaloblastica e megalocitica) che abbia presentata una fase iniziale emoistioblastica, indi una fase eritremica pseudo-leucemica, terminata in periodo molto avanzato con reazione di tipo leucemico (cioè di una forma globale non nel senso della concomitanza della reazione a carico della serie mieloide ed eritremica, ma in rapporto alla successione dei diversi tipi di reazione) perchè non si tratta di un processo istogenetico globale, multiplo, che perciò risulta essenzialmente diverso (1). Infatti in base alla osservazione di tutta una serie di elementi intermedi, per le moderne cognizioni di morfologia ematologica, sembra potersi affermare in questo caso un esempio documentato dello speciale molteplice indirizzo evolutivo del sistema emoistioblastico, nel quale però la fase intermedia emocitoblastica risulta meno e solo indirettamente rappresentata. La fase eritro-megaloblastica, di per sè considerata, meriterebbe di essere qualificata « aleucemica » (mielosi aleucemica eritroblastica di Ghedini) rispetto al comportamento dei gl. bianchi, perchè la reazione leucemica si è dichiarata in periodo assai tardivo.

Però si deve obbiettare che sin dall'inizio esistevano nel sangue circolante segni di atipia, rappresentati dalla intensa e persistente emoistioblastosi, elemento che potrebbe costituire un segno ematico positivo di un processo leucemico.

D'altro canto, dal punto di vista clinico, le caratteristiche del caso non sono tali di per sè da giustificare una qualifica decisiva poichè, contrariamente a quanto avviene per numerose splenomegalie primitive a decorso uniforme, questa osservazione ad andamento subacuto è ricca di sintomi che per la maggior parte sono comuni o caratteristici di malattie diverse, e che dimostrano delle modificazioni notevoli.

Per queste ragioni ho creduto di esporre nei loro particolari gli elementi differenziali con un notevole numero di quadri morbosi che si affacciavano nella evoluzione della forma. Così si poterono metter da parte ipotesi anche notevolmente fondate quali fra le prime la lues epatosplenica e ghiandolare nelle forme istopatologiche comunemente note, ed il linfogranuloma maligno a tipo prevalentemente addominale, quest'ultimo si può dire quasi esclusivamente in base a dati istologici ed ematologici.

Ci era noto però, attraverso una moderna estesa documentazione di casistica, che le forme cliniche di « leucosi » possono rivestire un notevole polimorfismo di andamento e di reperto ematico ed appunto all'individualizzazione di una alterazione sistemica rivolgemmo l'attenzione, ricercando la più logica interpretazione nel succedersi delle fasi ematologiche ed istologiche. I casi che si svolgono con modalità diverse dall'andamento consueto,

---

(1) Non è il caso di prendere in considerazione le così dette *Leucemie miste*, nè nel senso di una contemporanea compartecipazione dei vari gruppi leucocitari parenchimatosi (secondo Clerc, Hirschfeld, Herr, Logefeil, ecc.) nè secondo il significato attribuito ad esse da Ferrata quando si riscontrano nel circolo forme diverse di maturazione di una sola serie di elementi.

specie nei riguardi ematici, sogliono essere considerati « atipici » ma in realtà essi possono essere l'espressione più fedele della evoluzione istologica del processo, costituendo, come raramente avviene, lo specchio ematico dimostrativo delle speciali modificazioni citologiche dei tessuti.

Oggi siamo spinti ad adottare per questo quadro morboso un termine più definito che non quello assai vago di « pseudoleucemia », « subleucemia », « leucemia atipica », nel senso usato per il passato a giustificare tutto un insieme di forme atipiche leucemiche, riservando d'altra parte queste attribuzioni nei limiti moderni ben definiti assegnatigli dal Cesa-Bianchi, che, dopo quanto è stato esposto, non comprendono la fenomenologia ematologica del caso in questione. La intensa reazione emoistioblastica ed il reperto biopsico del periodo iniziale, giustificano il concetto di un interessamento primitivo dell'apparato reticolo endoteliale prevalentemente nel suo componente reticolare, però la successiva evoluzione porta altresì all'individualizzazione di tre fasi ematologiche, le quali prese isolatamente potrebbero rappresentare un indice della netta distinzione con la quale in pratica si differenziano delle entità morbose sistematiche ben definite.

Ma in base a rapporti morfologici fra le varie fasi ematologiche e per la conoscenza della biologia del sistema istioide nella molteplice recente individualizzazione dei suoi componenti, siamo portati a confermare un unico processo sistemico fondamentale che sotto lo stimolo morboso, ha svolto le sue facoltà morfoevolutive secondo gli aspetti che abbiamo successivamente descritti. La malattia non resta perciò una « reticulosi » nè si svolge con caratteri unici di « emoistiosi » sotto l'aspetto dell'anemia perniciosa, e neppure con le caratteristiche abituali delle reticolo-endoteliosi leucemiche ed aleucemiche e tanto meno delle leucemie monocitiche, ma comprende successivamente una reazione emoistioblastica e monocitoide, una reazione megaloblastica ed eritroblastica, ed una fase terminale di tipo leucemico.

Anche considerando tre elementi citologici fondamentali, l'emoistioblasto, l'emocitoblasto, il linfoblasto, come le cellule originarie, capostipiti dell'evoluzione trialistica delle leucemie, anche all'emoistioblastosi, deve convenirsi il nome generico di Leucosi, senonchè secondo la concezione della scuola italiana, le emoistiosi possono essere a base di processi morbosi ad evoluzione tipicamente megaloblastica ed in questo senso non sembrerebbe più giustificabile tale denominazione che indica i termini morfologici differenziali ben definiti dell'elemento della serie bianca rispetto a quelli della serie rossa.

Però di fronte al dualismo delle leucemie considerate nella loro origine « parenchimatosa » ed alla individualizzazione delle eritremie pure, attraverso le eritroleucemie, a questa maniera di evolvere sistemica ma extra parenchimatosa polivalente, resta giustificato il titolo di « emoistioblastosi con fase emoistioblastica, eritremica e mieloide » o più decisamente, volendone comprendere sinteticamente l'ipotesi patogenica « emoistioblastosi eritroleucemica », poichè nel termine di emoistioblastosi resta implicito il concetto della evoluzione megaloblastica, tenendo presente, secondo le definizioni date dal Ferrata e dal Di Guglielmo, l'analogia della eritremia con la leucemia, intesa come una mielosi nel senso di una manifestazione morbosa che colpisce il tessuto emopoietico in quanto « è differenziato nel senso mieloide di preferenza nella sua parte eritropoietica » (Villa).

L'anemia perniciosa resta invece nel campo definito delle emoistiosi con evoluzione al quadro preepatico della megaloblastosi, per quanto più recentemente il Di Guglielmo tenda ad allargare il significato di eritremia

invadendo i confini dell'anemia perniciosa, facendo di questa una varietà di eritremia.

Villa, in un recente lavoro riassuntivo, non è propenso a questa unificazione, ma conserva la distinzione netta tra eritropatia a tipo eritroblastico (eritremie) ed eritropatie a tipo megaloblastico (anemia perniciosa), in questa dall'eritroblasto si può giungere a ritroso all'emocitoblasto, nell'altra dal megaloblasto all'emoistioblasto. Però in pratica, come giustamente osserva Villa, non è sempre facile distinguere nettamente elementi proeritroblastici che per i loro caratteri si avvicinano ai megaloblasti: i criteri fondamentali di basofilia protoplasmatica più intensa nelle forme eritroblastiche e quelli sulla struttura nucleare di essi a maglie cromatiniche più compatte, il loro volume minore, sono elementi che si prestano in alcune forme intermedie a discussione, così che, seppure dobbiamo mantenere ben netta questa distinzione di origine in base a criteri morfologici e sull'osservazione di elementi sicuramente differenziabili, in base agli stessi criteri morfologici, noi dobbiamo rimanere in dubbio sulla appartenenza di questi elementi all'una od all'altra serie.

Nella seconda fase ematologica di questo caso erano evidenti delle forme di passaggio fra l'emoistioblasto ed il megaloblasto, ed accanto a queste erano pure evidenti numerosi tipici eritroblasti, con una percentuale di forme sicure della serie rossa di imprecisa classificazione per variazione particolare di alcuni dei loro caratteri abituali sopratutto per ciò che riguarda la struttura del nucleo, (variazioni di compattezza delle maglie cromatiche, della ampiezza e direzione delle fessure nucleari) con fatti di maturazione precoce o tardiva del nucleo e del protoplasma, come ad es. nella tavola annessa al I volume di Ferrata.

Ora, pur mantenendo la distinzione fra eritropatie a tipo eritroblastico e megaloblastico, se non si può accettare una derivazione diretta dell'eritroblasto dall'emoistioblasto, non urta con i concetti delle teorie uniciste che esso, vi pervenga attraverso l'emocitoblasto, e quindi, come sono descritti megaloblasti a nucleo emocitoblastico non si può escludere che si rinvengano in circolo delle cellule in affrettata e atipica evoluzione proeritroblastica e megaloblastica e ad es. elementi con basofilia protoplasmatica granulosa, irregolare periferica dei bordi sfrangiati o ripiegati, con ossifilia del rimanente protoplasma e nucleo formato da una unica massa cromatinica solcata da assai esili screpolature anfrattuose, irregolarmente disposte e variamente numerose come nelle cellule 4-5 della fig. 2.

Tuttavia per le ragioni su dette e le variazioni di rapporto dianzi accennate circa la struttura di alcune cellule eritroblastiche osservate, oso avanzare l'ipotesi che si possa parlare in questo reperto di distinzione di elementi eritroblastici istioidi, nel quale cioè la struttura nucleare ricordi variamente modificata quella istioide di origine. Elementi eritroblastici paralleli al megaloblasto istioide di cui possono a loro volta conservare il carattere protoplasmatico, da contrapporsi all'eritroblasto abituale di transazione emocitoblastica, parallelo al megaloblasto a nucleo emocitoblastico.

Comunque in questo caso dobbiamo obbiettivamente concludere per una reazione mista della serie rossa: una sicuramente megaloblastica d'origine emoistioblastica, riportabile al tipo dell'anemia perniciosa ed una eritroblastica riportabile al reperto ematico della eritremia, che costituiscono una fase evolutiva transitoria.

Anche il reperto della biopsia e necroscopico dà ragione a questo modo di vedere, sia circa l'interessamento iniziale dell'apparato reticolare, sia per l'assenza in periodo terminale dei rappresentanti diretti dell'intensa reazione eritro-megaloblastica della seconda fase (documentata anche dalla puntura della milza) che appare come un periodo evolutivo sorpassato ed estinto, ciò che non suole avvenire nelle forme eritremiche od eritro-leucemiche vere, nonchè nell'anemia perniciosa.

Secondo queste vedute, non nasce di necessità una teoria generalizzatrice dell'istogenesi delle malattie sistemiche, resta però possibile ritenere questa evoluzione come « una modalità », atipica rispetto al consueto, ma parallela alle forme che decorrono come primitivamente parenchimatose, ferma restando, di fronte al concetto della pluralità citologica delle leucosi, la possibilità di una triplice evoluzione morfologica dell'emoistioblasto, iniziatasi con una alterazione primitiva dell'apparato reticulo-endoteliale di cui risulta essenzialmente lesa la parte reticolare.

Resterebbe ora a domandarci quale sia nel nostro caso lo stimolo morboso che ha determinato la descritta alterazione sistemica primaria. La soluzione di questo problema si ricollega a quella dell'eziologia delle leucosi in genere, partecipando di tutte le incertezze che regnano ancora su tale argomento.

Tuttavia è noto che il S. R. E. reagisce con squisita sensibilità a tutte le infezioni e nel nostro caso; l'unico dato cui si potrebbe assegnare un certo valore è il sospetto di una affezione luetica probabilmente congenita, ma io credo prematuro ammettere o anche discutere la possibilità di una origine direttamente o indirettamente luetica di tali quadri morbosi.

Nessun concetto nuovo adunque dimostra questo caso, ma fatti concreti di osservazione che non è comune seguire con la evidenza del caso attuale. Accanto al capitolo delle forme tipicamente leucemiche ed eritremiche, nella leucosi emoistioblastica noi ritroviamo dunque la possibilità di osservare una malattia sistemica la quale riveste speciali aspetti nel sangue circolante che possono significare stadi non comuni e solo transitori di un quadro patologico unico ben definito.

Negli estratti è allegata una tavola in tricromia. In essa sono rappresentati:

Fig. 1. — Emoistioblasti ematici e cellule monocitoidi nella fase iniziale (70% degli elementi).

Fig. 2. — Alcuni elementi di transazione e di irritazione osservati nel passaggio dalla fase precedente a quelle megaloblastica ed eritroblastica.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di emoistioblastosi a decorso subacuto con alterazioni diffuse del tessuto linfoemopoietico che clinicamente ha presentato dei caratteri di dubbia diagnosi specie rispetto alla lues epatosplenica ed al linfogranuloma maligno.

Dopo la valutazione dei molteplici e variabili sintomi e la discussione diagnostica del caso, conclude che solo lo studio morfologico in serie del sangue, corredato dall'indagine istologica a traverso le biopsie, hanno portato nella convinzione di un'alterazione fondamentale dell'apparato reticolo-endoteliale, di prevalenza nella sua parte reticolare, che si è manifestata con un impulso formativo del suo componente emoistioblasto ematico. Questo, durante la sua costante compartecipazione al processo, ha dimostrato le leggi che lo definiscono di polivalente evoluzione verso un gruppo di elementi ad indirizzo ematico.

La malattia non resta perciò una reticolo-endoteliosi, nè si svolge con i caratteri unici di emoistiosi e neppure con le caratteristiche delle reticolo-endoteliosi leucemiche ed aleucemiche e tanto meno delle leucemie monocitiche. Il sangue, come il reperto istologico, dimostrano il diverso non contemporaneo orientamento dell'emoistioblasto ematico, cosicchè le singole fasi si succedono, con dei caratteri di transazione, apparentemente distinte. Vengono sorpassate la fase emoistioblastica pura e monocitoide, successivamente quella megaloblastica con contemporanea reazione eritroblastica, fino a quella terminale di tipo leucemico, con frequenti figure di derivazione emoistioblastica.

L'aspetto emocitoblastico è invece scarsamente o solo indirettamente rappresentato nelle ultime due fasi ematiche.

Le lesioni istologiche terminali corrispondono alla risultante di questa evoluzione e non dimostrano al completo le precedenti modificazioni cellulari riscontrate nel sangue, che debbono ritenersi come tentativi di orientamento ormai estinti.

BIBLIOGRAFIA.

1) Anitschkow. *Ueber experimentelle erzeugte Ablagerung anisotroper Substanzen in Milz und Knochenmark.* Zieglers Beitr., 57, 1919.

2) Aschoff-Landau. *Zur Phisiologie des Cholesterinstoffwechsels.* Ibid., 58, 1914.

3) Aschoff-Kijono. *Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen.* Verh. d. path. Ges., 1913.

4) Aschoff-Kijono. *Zur Frage der grossen Mononukleaaren.* Fol. haemat., 16, 913.

5) Banti. *Anatomia Patologica.* Soc. Editr. Libraria, 1907, Milano.

6) Id. Folia haematologica, n. 3, 1910.

7) Bingel. *Monozytenleukämie?* Deut. Med. Woch., n. 49, pag. 1503, 1916.

8) Borissowa. *Beitrage zur Kenntnis der Bantischen Krankheit u. Splenomegalie.* Virch. Arch., 172, 1903.

9) Brancaleoni. *Sul referto morfologico del sangue nel granuloma maligno.* Rivista di Clinica Medica, n. 7, 1929.

10) Campanacci. Giorn. di Clin. Med., 1927.

10 bis) Di Guglielmo. *La patologia e la clinica del sistema reticolo endoteliale.* Haematologica 1928, vol. IX.

11) Cattan e Laur. *Sur la présence d'hématics nuclées dans le sang au cours des endocardites a streptocoques.* Le Sang, 1929, III.

12) Cesa-Bianchi. *Splenomegalia mieloide aleucemica.* Haematologica, vol. 3.

13) Id. *Contributo alla conoscenza delle anemie splenomegaliche.* Atti della Società Lombarda di Scienze mediche e biologiche.

14) Chauffard e M.lle Bernard. *Anémie pernicieuse icterigène terminée par leucémie myéloïde du sang et des organes.* Archiv. des ml. du coeur, des vaisseaux et du sang, n. 5, mai 1912.

15) Clerc. *Les syndromes érytroleucémiques.* La médecine, 1926.

16) Colombini. *Lo stato della milza nella sifilide acquisita.* Siena, 1895.

17) De Josselin Du Jong. Zieglers Beitr., Bd. 69.

18) Di Guglielmo. *Aplasie e iperplasie del tessuto mieloide.* Soc. Med. Chir. di Pavia, 1928.

18 bis) Castellino e Ferrata. *Leucemie e morbi affini.* Relaz. al Congresso di Med. int. di Genova, 1914.

19) Id. *Eritroleucemia e piastrinemia.* Folia Medica, 1920.

19) Id. *Le eritremie.* Haemat., 1928.

20) Id. *Eritremia acuta.* Congr. di Med. Int., 1923.

21) Id. *Eritremie acute.* Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1926.

22) Id. *Un caso di eritroleucemia.* Folia Medica, 1917.

23-24) Eppinger. *Die Erkrankungen der Milz.* Berlin, 1920.

25) Esposito. *Morfologia e significato anatomico degli emoistioblasti nelle leucemie.* Haemat., fasc. 3, 1923.

26) Id. *Eritremia ipoplastica.* Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1926.

27) Dionisi. *Dispense di anatomia patologica (Sangue)*, 1926.

28) Ewald. *Die Leukämische Retikuloendotheliose.* D. Arch. f. klin. Med., n. 142, pag. 243, 1923.

29) EWALD-FREHSE-HENNIG. *Akute Monocyten und stammzellenleukämie.* Ibid., Bd. 138, pag. 353, 1922.
30) FERRATA. *Sulla istogenesi della leucemia granulocitica.* Haematologica, fasc. 11, 1921.
31) ID. *Le emopatie.* Soc. Ed. Libraria, Milano.
32) FERRATA, NEGREIROS, RINALDI. *Anemia grave a tipo pernicioso con sindrome ematica e leucemica e formula di leucemia acuta granulocitica degli organi emopoietici.* Folia Medica, n. 13, 1915.
33) FONTANA. *Contributo allo studio delle cellule istioidi circolanti in varie emopatie.* Ibid., pag. 97, 1926.
34) ID. *Sui caratteri differenziali tra le varie forme di istiociti nel sangue.* Riforma medica, n. 23, 1926.
35) ID. *Splenomegalia splenotrombotica con presenza di aree sclerosiderotiche.* Riv. Clin. Med., n. 4, 1929.
36) ID. *Mielosi eritremica pseudoaplastica.* Haemat., 1928.
37) FURNO. *Sulla sifilide della milza.* Policlinico, Sez. med., 1922.
38-39) ID. *Contributo alla conoscenza delle splenomegalie croniche e primitive.* Haemat., p. 129-181, 1923.
40) ID. *Contributo alla conoscenza delle splenomegalie primitive.* Haemat., 1923.
41) GAMNA. *Sulle lesioni siderotiche che si riscontrano nelle splenomegalie croniche.* Pathol., n. 370, 1924.
42) GASBARRINI *Sulla presenza di emoistioblasti e loro derivati nella leucemia linfocitica.* Ibid., fasc. 2, 1920.
42-bis) GLEDINI. *Le mielosi eritroblastiche dal punto di vista clinico.* Vallardi, ed., 1914.
42-ter) ID. *Le sindromi cliniche dell'eritroblastosi.* Policlinico, sez. pratica, 1923.
43) GHIRON. *Considerazioni critiche ed osservazioni istologiche sull'anemia perniciosa.* Atti Reale Accademia, 1924.
44) ID. *Le malattie del sangue.* Edit. Pozzi, 1920.
45) ID. *Anemia emolitica.* Bull. e Atti R. Ac. Med., fasc. 3 e 4, Roma, 1928.
46) ID. *Splenogranulomatosi siderotica*, p. 147, fasc. 5-6, 1928.
48) ID. *Considerazioni sopra un caso di eritroleucemia.* Haemat., vol. 3, 1927.
49) GOGLIA. *Sulla presenza di cellule istoidi (emoistioblasti) nel sangue circolante della leucemia linfatica.* Policlinico, Sez. pratica, 1928.
50) GOLDSCHMIDT u. ISAAC. *Endothelijperplasie als Sjstemerkrankung des hematopoietischen Apparates.* D. Arch. f. klin. Med., 138, 1922.
51) GRAFF. *Patholog.-anatom. Beitrage zur Pathogenese des Tjphus abdom.* Ibid., 125, 1918.
52) HOLLER. *Kurze Betrachtungen zur Klinik der Leukämien und Leukozjtosen.* Wien. Arch. f. inn. M., 5, 1923.
53) ID. *Studien über die Stellun der Monozyten im System der Blutzellen.* Fol. haem., 29, 1923.
54) ID. *Gedanken ueber die Pathogenese der Leukämien.* W. m. W., 28, 1923.
55) INTROZZI. *Mielosi globale pseudoaplastica.* Haemat., vol. VII, fasc. I.
56-57) ID. *Zur Frage der histiozytaren Blutzellen.* Fol. haematol., t. XVIII, pag. 49, 1914.
58) LA ROY. *Tuberculose à masque pseudoleucémique* Ibid., 1909.
59) LAPICCIRELLA. *Sindromi bantiane, splenomegalia tromboflebitica, splenogranulomatosi siderotica.* Riv. Clin. Med., vol. 9, 1929.
59-bis) LONERO *Mielosi acuta ematocitoblastica con emoistioblastosi.* Congr. Ital. di Med. Interna, Roma, 1928.
60) LUBARSCH. *Zur Kenntnis der atipichen Lymphogranulomatose.* Zentralbl. Path., vol. 33, 1923.
61) ID. *Zur Kenntnis des makrophagen Systems.* Verh. d. path. Ges., 18, 1921.
62) LUTZ. *Ueber grosszellige Hyperplasie der Milzpulpa bei diabetisch Lipämie.* Zieglers Beitr., 58.
63) LETTERER. *Aleukemische Retikulose.* Frankfurter Zeitschr. f. Path., t. XXX, p. 377, 1924.
64) MANDLEBAUM and DOWNEY. *The Histo Pathology and Biology of Gauchers Disease.* Fol. haemat., 20, 1916.
65) MERKLEN, WLOF et OBERLING. *Anémie pernicieuse suraigne à réaction hémohistioblastique chez un néoplasique syphilitique.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1925.
66) MERKLEN et WOLF. *Leucémies à monocytes.* Revue de Médicine, n. 2, 1928, Paris.
67) MICHELI. *Pseudoleucemia plasmacellulare.* Congr. Ital. di Med. Interna, Padova, 1903.
68) ID. *Splenomegalie emolitiche.* Ibid., Genova, 1929.

69) ID. *Bibliografia del M. di Banti fino al 1909.* Arch. p. le scienze Med., 1909, n. 17.
70) ID. *Le splenomegalie primitive.* U. T. E. T., 1910.
71) NAEGELI. *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.* Berlin, 1923.
72) ID. *Ontogènés des éléments figurés du sang. Sur le principe de la signification de la formation des mégalocytes et des mégaloblastes.* Strasbourg Méd., I, VI, 1927.
73) NOBÉCOUT, GERAND et CH. RICHET fils. *Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1918, pag. 650
74) OMODEI-ZORINI. *Eritremia acuta megaloblastica con fenomeni di porpora emorragica.* Boll. Soc. Med. Chir., di Pavia, 1927.
74-bis) PARLAVECCHIO e ENRICO. *Un caso di leucemia acuta con speciali caratteristiche emologiche e cliniche.* Policlinico, Sez. med., n. 1, 1929.
75) PELLISSIER. *La sifilide della milza.* Gaz. des Hôp., 1924, n. 100-102.
76) PENTMANN. *Zur Lehre der Splenomegalie.* Frankf. Zschr. f. Path., 18, 1916.
77) REITANO. *Emoistioblasti e loro derivati nella leucemia monocitica.* Ibid., pag. 125, 1922.
78) RESCARD e SCHILLING. *Ueber eine neue Leukämie durch echte Uebergangsformen (Splenozystenkämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen.* Münch. Med. Woch., 1913, pag. 1981.
79) RIBBERT. *Lehrb. d. allg. u spez. Pathologie.* Leipzig, Vogel.
80) RIVALIER et E. HARTMANN. *Trois cas de leucémie aiguë.* Bull. et Mém. Soc. Med., n. 13, Paris, 1923.
81) SCHAFFER. *Vorlesungen ueber Histologie und Histogenese.* Leipzig, 1912.
82) SCHILLING. *Ueber hochgradige Monozytosen mit Makrofagen bei endocarditis ulcerose und ueber die Herkunft der grossen Mononukleären.* Zschr. f. klin. M., 88, 1919.
83) SCHLAGENHAUFER. *Ueber meist familiarvorkommende histologisch cherakteristishe Splenomegalie (typus Gaucher).* Virch. Arch., 187, 1907.
84) SCHMIDT. *Ueber Typhus abdominalis.* Zieglers Zbl., 16, 1907.
85) ID. *Sulla malattia di Banti nella sifilide ereditaria.* Münch Med. Woch., 1911, p. 625.
86) SCHULTZE. *Ueber grosszellige Hyperplasie der Milz bei Lipoidämie.* Verh. d. path. Ges., 15, 1912.
87) SEGA. *Linfoadenosi acuta eritroleucemica con cellule istioidi circolanti.* Boll. Sc. Medica, Bologna, 1926.
87-bis) SEGA e BRUSTOLON. *Leucemia monocitica o reticolo endoteliosi leucemica?* Lavori del XXXIV Congresso di Med. Int., 1928 Roma.
88) SIGNORELLI. *Splenogranulomatosi (siderotico-micotico) e splenomegalia tromboflebitica primitiva.* Policlinico, Sez. medica, 1929.
89) SCHUPPER. *Studi sulla leucemia e pseudoleucemia.* Riforma Medica, 1925.
90) SIEGMUND. *Lipoidzellenhyperplasie der Milz und splenomegalie Gaucher.* Verh. d. Path. Ges., 18, 1921.
91) SPERONI e LHAMBIAS. *Sobre un caso de esplenomegalia con hemocitoeritroblastemia y megacariocitosis trisural.*
92) STERNBERG. *Ueber akute Leukämie.* W. kl. W., 83, n. 26.
93) ID. *Leukosarkomatose und Myeloblastenleukamie.* Zieglers Beitr., 61, 1916.
94) ID. *Ueber die sogenante Pseudoleukämie.* Verh. d. Path. Ges., 15, 1912.
95) TENDELOO. *Alleem. Pathologie.* Springer, 1919.
96) TINTI. *Poliglobulia con leucemia.* Riv. Clin. Med., 1926.
97) TRENTI. *Il granuloma maligno.* Roma, Pozzi, ed.
98) TURK. *Beitr. b. Kenntnis des Symptomenbildes der Polycythemie mit Milztumor und Zyanose.* Wiener Klin. Wochen., 1904.
99) VERDOZZI. Policlinico, Sez. pratica, 1917.
100) VILLA. *Le eritropatie primitive nel quadro delle eritropatie con speciale riguardo all'anemia perniciosa ed ai problemi ad essa attinenti.* Haemat., vol. X, 1929.
101) VOLTERRA M. *L'emoistioblasto dei tessuti connettivi.* Riv. di Clin. Med., n. 4, 1928.
102) WINTERFELD HAUS KARL. *Ueber die Kombination der Polycytemia rubra mit leukämischer Hyelose.* Zeit. f. Klinische Med., 1924.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1° Giugno 1930 Num. 6

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - E. GREPPI: *Azione dell'epatoterapia, del clima d'alta montagna e dell'adrenalina in un individuo privato della milza per anemia splenica emolitica perniciosiforme.* — II. G. BOMPIANI: *Atrofia del fegato e alterazioni renali.* — III. - R. CARUSI: *Sulle secrezioni pancreatiche.* - Nota II: *Le secrezioni pancreatiche dopo l'iniezione d'istamina.* — IV. - G. SANNICANDRO: *Alopecia: eziologia e patogenesi.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE
R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. L. ZOJA

ISTITUTO SCIENTIFICO « A. MOSSO »
DEL COL D'OLEN
Direttore: Prof. A. HERLITZKA

Azione dell'epatoterapia, del clima d'alta montagna e dell'adrenalina in un individuo privato della milza per Anemia splenica emolitica perniciosiforme.

ENRICO GREPPI.

Nello studio sistematico delle emopatie avviene d'incontrare casi che per il loro decorso spontaneo, o per il modo di reazione alle influenze terapeutiche spesso profonde se non durature, offrono vario e notevole interesse come esempi di forme particolari di adattamento della crasi sanguigna. Ciò vale soprattutto per le emopatie emolitiche, processi sovente suscettibili di brusche variazioni nella loro attività, con fasi conseguenti di latenza o di risveglio del quadro morboso: in questo campo hanno larga parte, come cause modificatrici del decorso, gli interventi terapeutici, e fra di essi primeggiano per importanza e per efficacia, non senza qualche parziale affinità nei risultati, la *splenectomia* e la *epatoterapia*.

Un individuo affetto da splenomegalia emolitica perniciosiforme, già operato di splenectomia con esito brillante sebbene non radicale sull'alterazione sanguigna, e di cui ho dato ampia relazione oltre due anni or sono (*Policlinico*, S. M., 1927), ha offerto vari rilievi istruttivi nel successivo trattamento con il fegato *per os*, con il clima d'alta montagna, con l'iniezione di adrenalina. Davanti a ciascuno di questi stimoli il modo di reagire proprio del soggetto si è rivelato in evidente rapporto con le speciali condizioni del sistema emolitico-poietico: assenza della milza come strumento d'emolisi e centro emoregolatore — remissione incompleta delle anomalie sangui-

gne nell'equilibrio formativo e distruttivo dei globuli rossi, cioè dell'emopatia sistematica fondamentale.

Non si tratta in realtà di un individuo sano privato di milza, come avviene nei casi di lesioni traumatiche dell'organo od anche nei casi in cui la splenectomia porta di conseguenza la guarigione pressochè totale delle alterazioni sanguigne: vedremo appunto che le note d'emopatia sistematica, persistendo in parte dopo due anni dalla splenectomia, danno alle diverse reazioni un'impronta speciale che s'aggiunge allo stato splenoprivo e che non dobbiamo trascurare nel confronto con le numerose ricerche sperimentali sugli animali smilzati.

Nonchè persistere, le alterazioni ematiche d'ordine qualitativo si sono fatte anzi più manifeste dopo l'allontanamento della milza, nonostante il brillante successo d'ordine quantitativo portato all'equilibrio della crasi sanguigna. Rimandando alla memoria citata per i particolari del caso e per la discussione relativa, mi limito qui a ricordare che l'individuo — N. L., di anni 41 — è stato operato di splenectomia nel marzo 1926 per un grave quadro di anemia splenomegalica emolitica perniciosiforme: il decorso precedente aveva messo in luce l'importanza del voluminoso tumore splenico come centro emodistruttivo morboso, soprattutto dopochè si era assistito ad un brusco e chiaro episodio spleno-emolitico per effetto di una trasfusione di sangue: il quadro ematologico offriva le note di un'anemia grave leucopenica con modesta macrocitosi (Val. glob. 1,25) senz'altri segni cellulari anomali. L'intervento, ben tollerato malgrado l'anemia (Hb. 35, Gl. r. 1.550.000, Gl. b. 2200), ha provocato la rapida netta caduta del quadro d'iperemolisi e la vivace ripresa dell'attività emopoietica midollare con precoce mobilizzazione verso il sangue di cellule neoformate; l'anomalia qualitativa in senso perniciosiforme si è allora rivelata in modo chiarissimo, sia per le cellule contenute nella polpa splenica, sia per le cellule comparse in circolo nei primi giorni. Nei primi mesi successivi il ripristino della crasi sanguigna è andato progressivamente affermandosi, con emolisi ridotta a limiti moderati (Ind. emolit. 1,4-1,6), fino a valori di 80-90 % di emoglobina: minore, in proporzione, l'aumento dei globuli rossi, sicchè il val. globulare è rimasto costantemente superiore all'unità.

Quadro perniciosiforme in remissione, in altri termini, che perdura da allora a tutt'oggi — estate 1929 (1) — tre anni e mezzo dopo la splenectomia. La tendenza alla macrocitosi ipercromica si è accentuata durante il 2°-3° anno (1928) con qualche accenno discreto di emolisi, però senza compromettere l'alto livello raggiunto nel tenore del sangue in emoglobina: nel gennaio 1928 si notava un val. globul. di 1,4 (Hb. 90, Globuli r. 3.200.000) con il reperto morfologico di una macrocitosi generale ma senza veri megalociti nè forme immature o atipiche (rari corpi di Jolly), inoltre con modica bilirubinemia a tipo « emolitico » (diazoreazione diretta negativa) e con un'eliminazione media di bilina intorno a 200 mg. per giorno. Contemporaneamente l'aspetto dell'individuo era segnato da un'imponente e costante eritrodermia del volto e delle altre parti scoperte, per uno stato d'iperemia attiva con replezione di tutta la rete capillare: senso di calore, facile sudorazione; del resto, discreto benessere con capacità lavorativa sufficiente ad esclusione di fatiche fisiche notevoli: appetito forte nonostante la *persistente achilia* dimostrata dal pasto di prova.

Epatoterapia. — La cura di fegato *per os* è stata tentata precisamente in quelle condizioni: non dunque per necessità di trattamento contro un quadro conclamato e grave d'anemia, ma pur sempre per il concetto di esperimentare la tipica influenza del fegato sul carattere perniciosiforme mantenuto dall'emopatia anche in periodo di piena remissione.

Fra le molte oscurità in cui ancora è avvolto il problema dell'epatoterapia, ciò che risulta sicuro per esperienza empirica è l'azione del fegato alimentare contro l'anemia perniciosa emolitica: e dico anemia *perniciosa*

(1) Immutato ancora oggi — marzo 1930 — cioè dopo 4 anni dall'intervento.

ed *emolitica* insieme, perchè nella pratica s'incontrano anemie gravi con qualche accenno di macrocitosi ipercromica (Val. glob. un po' superiore ad 1) ma con un'impronta diversa o atipica del Morbo di Biermer sopratutto per il prevalere dei segni d'*aplasia* midollare su quelli d'emolisi, in cui l'efficacia del fegato resta nulla o parziale; d'altra parte è ormai noto che forme d'emolisi morbosa estranee al quadro ematico dell'an. perniciosa non sogliono risentire il beneficio del fegato in misura apprezzabile. Fra le prime condizioni sono comprese le an. « aplastiche », di natura ignota spesso a base settica, esponenti di forme diverse di « mielosi » a tipo di leucanemia o di aleucia o di diatesi emorragica; fra le seconde ricordiamo l'ittero emolitico autentico, le malattie infettive con emolisi, le epatiti sclerotiche solitamente accompagnate da un fattore emodistruttivo.

Il valore quasi specifico dell'epatoterapia nell'an. perniciosa ha fatto sì che la prova ha assunto praticamente l'importanza di un criterio diagnostico, giustificando *ex juvantibus* la sospetta natura perniciosiforme di un dato caso d'emopatia: e l'efficacia del fegato deve risultare tipicamente nei due modi d'azione, come stimolante dell'attività emopoietica e come inibitore dell'emolisi morbosa (1).

Ecco l'effetto dell'epatoterapia (200 gr. di fegato *per os* secondo i criteri comuni) nel caso nostro, durante e dopo 3 settimane di trattamento:

Data	Hb (Sahli)	Gl. rossi	Gl. bianchi	Valore globulare	Data	Bilina delle feci quantità media pro die in mg.
3-1-1928	90	3.200.000	8.200	1.4	4- 5- 6 I	mg. 208
					8- 9-10	« 273
					13-14-15	« 214
18-1	inizio della cura di fegato per os.					
25-1	100	3.800.000	9.500	1.3	19-20-21	« 85
					23-24-25	« 50
					26-27-28	« 58
31-1	110	4 190.000	10.500	1.32	30-31- 1 II	« 57
8-II	sospesa la cura di fegato.					
15-II	110	4.000 000	12.000	1.37	13-14-15	« 46

Il livello della crasi sanguigna era già elevato prima della cura, con i caratteri di una duratura remissione dal quadro anemico primitivo: non potevamo perciò attenderci quello scarto brusco e sorprendente nei valori di pigmento e di globuli, che segna la ripresa dell'azione midollare normale nei casi d'anemia perniciosa dopo il primo inizio del trattamento di fegato. Tuttavia il progresso delle cifre è ancora netto e sensibile, tanto da portare in breve tempo a un vero sovraccarico di pigmento: l'aumento dei globuli resta in proporzione a quello dell'emoglobina (1 milione circa per 20 di Hb), e ne deriva così che il val. globul. si mantiene pressochè immutato. In generale invece nei casi tipici di m. Biermer si osserva un più rapido e forte aumento del numero dei globuli, e quindi la caduta del val. glob.

(1) Vedi sull'argomento la Monografia di Introzzi, i lavori di Dalla Volta e di Crosetti.

sul quadro sanguigno perniciosiforme: azione antiemolitica rapida, contemporanea alla ripresa emopoietica, duratura almeno nei limiti del periodo di remissione del processo. I due fattori — stimolazione dell'emopoiesi e inibizione dell'emolisi — vanno dunque considerati ed accettati insieme, quando si voglia obiettivamente interpretare il meccanismo d'azione del fegato assunto *per os*.

Per ora, davanti al risultato offerto dalle osservazioni più complete in proposito, appare veramente difficile e arbitrario anteporre l'uno all'altro questi mutamenti sia per importanza che per precocità: in genere si suole assegnare il massimo valore ai segni di attività midollare, ma l'influenza sull'emolisi non risulta davvero trascurabile a chi non tralasci di studiare il ricambio emoglobinico (e di valutarlo fin dov'è possibile con criteri quantitativi) nello svolgersi meraviglioso della restaurazione della crasi sanguigna che la cura di fegato è capace di provocare. Sono mutamenti strettamente solidali e collegati fra loro, così come i due fattori morbosi stessi — mielopatia ed emolisi — appaiono concorrere insieme nel determinismo dell'anemia in atto, se non nella prima ed intima natura del processo che senza dubbio dipende per eccellenza dal pervertimento dell'emopoiesi midollare.

INFLUENZA DELL'ALTA MONTAGNA. — Nello stesso anno 1928, 6 mesi dopo il trattamento epatico, il paziente mi ha seguito come soggetto di studio fino all'Istituto Mosso del Col d'Olen sul M. Rosa (m. 3000), dove è stato cortesemente accolto insieme con me dal

	Hb	Globuli rossi	Valore glob.	Globuli bianchi	Bilinogeno	Volume percentuale dei globuli Indice volume (1)
25-VII a Milano	105	4.000.000	1.31	12.400	Bilina pro die mg. 107 Urobilina stria limite spettroscop. 1:4	Gl. 45 % Pl. 55 % Ind. Volum. $\frac{98}{80} = 1,22$
1-VIII arrivo al Col d'Olen	100	4.190.000	1.2	10.600		
5-VIII soggiorno al Col d'Olen	100	4.740.000	1.06	17.800		
10-VIII idem	100	5.300.000	0.94	17.600	Bilina pro die mg. 50 Urobilina stria limite spettroscop. 1:2	Gl. 43,7 % Pl. 56,3 % Ind. Volum. $\frac{95}{106} = 0,89$
12 - ritorno a Milano						
19-VIII a Milano	102	5.400 000	0.94	15.000		
dopo 1 mese (25-IX)	100	3.960.000	1.25	12.000		

(1) Per l'Indice volumetrico si considerano come valori normali il numero di 5.000.000 ed il volume di 46 %.

Direttore prof. Herlitzka. Trasporto a dorso di mulo dal fondo valle (Alagna Sesia m. 1200) fino all'Istituto: permanenza colà di 12 giorni, in condizioni di riposo fisico: tolleranza generale buona da parte dell'individuo, ed anzi senso accresciuto di benessere cui tuttavia si opponeva una certa facilità a turbe circolatorie modeste (qualche vertigine, polipnea e tachicardia in rapporto con il movimento): le condizioni obiettive non apparvero mutate, la congestione stessa del circolo superficiale alle parti scoperte essendo già spiccatissima durante il comune soggiorno al piano

La determinazione della massa di sangue circolante secondo il metodo del Rosso Congo è purtroppo fallita per incidenti fortuiti: la conoscenza di questo valore avrebbe permesso un confronto istruttivo con il medesimo dato già raccolto al piano, così da consentire una valutazione quantitativa completa dei mutamenti reali dello stato del sangue, e l'esperienza sarebbe riuscita interessante per la speciale condizione splenopriva del soggetto. Tuttavia le osservazioni raccolte riescono già istruttive per molti lati.

In base alle nozioni attuali intorno all'influenza dell'altitudine sulla composizione del sangue circolante, che hanno ripreso le ricerche classiche corredandole dei risultati forniti dai metodi odierni per il volume totale di plasma e di globuli, noi dobbiamo ricordare:

1) che il soggiorno in alta montagna (almeno intorno a 3000 m.) provoca una prima rapida iperglobulia transitoria, in seguito (dopo alcuni giorni) un discreto e duraturo aumento della massa totale di globuli rossi circolanti e della quantità di emoglobina;

2) che mentre l'iperglobulia tardiva e reale è dovuta alla maggiore attività del midollo emopoietico, l'iperglobulia iniziale transitoria in parte dipende da modificazioni periferiche di circolo (Foà), ma in massima parte è prodotta dalla comparsa nella circolazione generale delle riserve di globuli comprese nei tessuti ed in special modo nella milza, avendo significato non diverso dall'iperglobulia per asfissia, per adrenalina, ecc. Essa infatti non si manifesta nell'animale privato della funzione della milza per splenectomia o per legatura dei vasi splenici.

L'aumento totale della massa di globuli circolanti è stato dimostrato da Laquer, da Greppi e Ratti al Col d'Olen nel 1924, da Smith e compagni in America, con ricerche effettuate sull'uomo adulto sano. Il rapporto fra l'iperglobulia iniziale e la contrazione della milza è risultato a sua volta chiaramente dalle ricerche di Binet, di Viale e di altri, che hanno confermato anche per l'ambiente d'aria rarefatta, dopo le note brillanti ricerche di Barcroft, la reale importanza della mobilizzazione dei globuli dalla polpa splenica sotto l'influenza di vari stimoli.

Veniamo al nostro soggetto. In confronto con l'individuo normale, capace di reagire all'ambiente d'alta montagna con una prima iperglobulia di tipo dinamico (da mobilizzazione delle riserve di globuli) e con un successivo aumento di massa globulare di tipo emopoietico (per iperattività del midollo), il paziente offriva la doppia condizione speciale della mancanza della milza e dell'esistenza di una netta anomalia dell'emopoiesi, espressa dalla macrocitosi ipercromica: stato splenoprivo, cioè, e quadro ematico perniciosiforme, quest'ultimo resistente come anomalia qualitativa anche all'influenza del fegato alimentare. A priori era logico attendersi l'assenza o la scarsità della prima reazione circolatoria; e quanto alla reazione emopoie-

tica, l'esperienza sia comune sia scientifica sugli effetti stimolanti dell'alta montagna, attribuibili com'è noto (v. Foà, ecc.) all'azione della luce e del clima oltrechè dell'altitudine, non lasciava supporre mutamenti particolari nel nostro soggetto che già al piano dimostrava una crasi sanguigna ad alto livello quantitativo con cifre massime di emoglobina.

Le osservazioni ematologiche hanno messo in luce una risposta notevole e quasi sorprendente da parte dell'individuo al soggiorno di montagna. Nessuna reazione sanguigna immediata nonostante il rapido passaggio da m. 1200 a m. 3000: la lieve diminuzione dell'emoglob. da 105 a 100 può rientrare nei limiti d'errore dell'apparecchio Sahli per i valori alti della scala, d'altra parte il primo aumento del numero dei globuli appariva ancora modesto al momento dell'arrivo. Ma nei giorni seguenti l'iperglobulia è andata affermandosi in misura progressiva, così da superare di 1.300.000 (circa il 35 %) il primitivo valore di 4.000.000: la cifra dell'emoglobina invece rimaneva invariata, mentre i globuli bianchi aumentavano a loro volta in maniera notevole, fino ad un grado vero e proprio di leucocitosi (da 10-12000 a quasi 18000) con forte prevalenza dei granulociti. L'aumento dei globuli rossi a livello costante di emoglobina abbassa naturalmente il Val. globulare: e *per la prima volta* durante la lunga remissione dell'emopatia, questo si porta al disotto di 1 (0,94).

La spiegazione dello strano contrasto fra pigmento e globuli è stata chiaramente offerta dall'esame morfologico degli strisci di sangue, che ha rivelato un *aumento notevolissimo di globuli a piccolo diametro*: l'anisocitosi consueta per il soggetto, al Col d'Olen appariva nettamente accentuata a favore dei microciti, che presentavano il loro tipico aspetto di piccoli globuli tondi e densi di colore, mentre più rari risultavano i macrociti. Il prevalere quantitativo dei microciti nel volume complessivo dei globuli doveva render ragione della caduta del valore globulare, corrispondendo ad un aumento numerico di cellule nell'unità di volume di sangue in confronto della quantità immutata d'emoglobina: ed infatti il calcolo dell'*Indice Volumetrico* secondo Capps-Sahli, ottenuto dal rapporto del volume percentuale e del numero dei globuli (v. Greppi, *Arch. Pat. e Clin. Med.* VI, 1927); ha dato un valore di 0,89 contro quello precedente di 1,22; significando precisamente la sensibile diminuzione del volume medio dei globuli rossi.

L'effetto dell'alta montagna nel nostro soggetto è dunque segnato dalla comparsa nel sangue circolante di numerosi microciti, che aumentano notevolmente il numero dei globuli e riducono inferiore ad 1 il valore globulare già elevato. Quale significato ha la microcitosi?

Si potrebbe sospettare, in primo tempo, un fenomeno secondario svolgentesi nel sangue circolante, più particolarmente in quello periferico, e consistente in una sorta di raggrinzamento dei globuli per effetto delle speciali azioni climatiche: senonchè un processo simile non ha trovato alcuna prova obiettiva, neppure fra le numerose ricerche d'ematologia d'alta montagna, male si concilia con l'assenza di qualunque segno di accentuata emolisi e con il carattere non immediato ma progressivo dell'aumento dei globuli, inoltre con l'aumento parallelo dei globuli bianchi interessante gli

elementi d'origine midollare. Non resta che ammettere un atto di neoformazione cellulare per nuovo stimolo portato all'attività del midollo ed operante nel senso di una vivace produzione ed immissione in circolo di cellule giovani e di piccolo volume (microcitosi reale): la leucocitosi neutrofila ha il medesimo significato.

L'osservazione non è isolata: Smith e collaboratori hanno pure riconosciuto la tendenza alla microcitosi nel soggiorno d'alta montagna, deducendola dalla sproporzione fra aumento del numero dei globuli e aumento del volume totale di essi. Ma nel nostro caso il fatto si è manifestato in misura straordinaria così da accompagnarsi ad un chiaro reperto morfologico ed all'inversione dei rapporti anomali, costanti e caratteristici per il paziente, fra pigmento e volume di globuli: inversione cioè del valore globulare da 1,31 a 0,94.

La caduta del val. glob. è riuscita davvero sorprendente. Soltanto il soggiorno in alta montagna ha potuto vincere la macrocitosi ipercromica, che durava da circa 2 anni e mezzo con valori elevati e che aveva resistito all'azione del fegato *per os* nonostante la sicura influenza da esso portata sull'emopoiesi e sull'emolisi; così per la prima volta la crasi sanguigna ha assunto una fisonomia apparentemente normale quanto ad equilibrio assoluto e relativo di pigmento e di globuli, pur persistendo un quadro morfologico atipico per la presenza dell'anisocitosi pronunciata. Anche la leucocitosi ha raggiunto limiti notevolmente elevati, con carattere di vivace attività midollare rivelato dall'aumento prevalente dei granulociti, dalla formula di Arneth deviata a sinistra con presenza di metamielociti e perfino di 1-2 % mielociti neutrofili.

L'altro lato della crasi sanguigna, il ricambio emoglobinico, ha offerto ancora una volta la tendenza all'abbassamento del grado d'emolisi, che tuttavia non è stato studiato sistematicamente secondo la curva del fenomeno: certo l'eliminazione del bilinogeno è apparsa ridotta in misura notevole nella ricerca eseguita al Col d'Olen sul materiale di due giorni, l'urobilina a sua volta è rimasta in limiti bassi, ed infine il grado di bilirubinemia non ha offerto mutamento apprezzabile.

L'influenza modificatrice dell'alta montagna si è dimostrata altrettanto vivace quanto effimera, nel senso che ha ceduto in breve tempo dopo il ritorno del paziente a Milano: elevata e di tipo normale ancora dopo la prima settimana di vita in ambiente comune (Hb. 102 contro gl. r. 5.400.000), la crasi sanguigna ha ripreso tosto il suo primitivo carattere anomalo per la prevalenza dei macrociti, come dimostra l'esame compiuto dopo 45 giorni (Hb. 100 contro gl. r. 3.960.000, che riporta il val. globulare a 1,25). Naturalmente resta a chiedersi se un soggiorno prolungato non avrebbe esercitato un'efficacia più duratura; comunque il beneficio sull'intima composizione sanguigna, in particolare sul tipo dell'eritropoiesi, è stato evidente e notevole di significato, corrispondendo senza dubbio ad un miglioramento reale nella funzione circolatoria e biochimica del sangue e superando per efficacia qualitativa l'azione già svolta dall'epatoterapia.

Reazione all'Adrenalina. — Le ricerche recenti dei fisiologi (Barcroft, Binet, Viale, ecc.) sul potere contrattile della milza e sulla sua importanza come fattore di mobilizzazione delle riserve globulari, hanno trovato valido sostegno nel modo negativo di reazione ch'è proprio degli animali splenoprivi: in questi suole infatti mancare la tipica iperglobulia da iniezione di adrenalina, così come abbiamo già accennato per l'iperglobulia da aria rarefatta.

Alcune osservazioni sull'uomo hanno confermato l'assenza dell'iperglobulia periferica nel caso di individui privi della milza: la reazione linfocitaria invece può ancora ripetersi in misura intensa, dipendendo non soltanto dalla presenza del massimo organo emo-linfatico ma dalla attiva risposta di tutto il sistema sanguigno (Greppi e Corrias).

Oltre alle comuni ricerche d'emometria, più recenti indagini hanno messo in luce altre influenze svolte dall'adrenalina sulla composizione del sangue in individui affetti da tumore di milza di tipo congestizio come pure, sebbene in modo più modesto e incostante, in individui normali per stato dei visceri e del sangue (Greppi): così l'aumento di massa globulare nel sangue venoso, che nelle esperienze più complete si conferma per la dimostrazione dell'aumento del volume totale del sangue circolante (interessante sopratutto i globuli ma anche il plasma), così l'aumento di Bilirubina nel siero (Bilirubinemia a tipo emolitico), così infine la diminuzione della resistenza globulare minima (emolisi iniziale).

L'assenza della milza a priori sembra dover annullare o ridurre al minimo non solo i fenomeni di mobilizzazione delle riserve globulari, ma anche i segni di risentimento pre-emolitico a carico dei globuli stessi (accenno di fragilità globulare) che probabilmente riguardano gli elementi ristagnanti nell'intimità dell'organo (Peserico, Greppi). Quanto alla Bilirubinemia si può supporre, in via di pura ipotesi, che il suo accentuarsi dipenda sia dall'espressione del pigmento contenuto nella milza sia invece da un'influenza esercitata dall'ormone direttamente sul fegato: solo l'osservazione obiettiva può parlare nell'uno o nell'altro senso, però fin d'ora sembra difficile ammettere la comparsa in circolo di pigmento accumulato nella milza se non in circostanze speciali, quando precisamente è stata riconosciuta la presenza di iperbilirubinemia nel sangue della v. splenica (casi di anemia splenica emolitica, sperimentali e umani).

Nel nostro soggetto la prova dell'adrenalina si presentava particolarmente interessante per il sovrapporsi allo stato splenoprivo del quadro perniciosiforme ridotto in remissione ma non estinto nelle sue note di macrocitosi ipercromica e di lieve emolisi (bilirubinemia). L'esperienza era già stata compiuta nel periodo immediatamente successivo alla splenectomia, ma allora con unico riferimento alla reazione leucocitaria ed a scopo di confronto con la prova già operata in pieno stadio della malattia: ne ho dato relazione altrove (Greppi e Corrias), e qui mi limito a ricordare che il nostro caso ha offerto un chiaro esempio di marcata linfocitosi adrenalinica (aumento di linfociti da 2106 a 4658) in individuo splenoprivo, mentre a sua volta la reazione manifestatasi in presenza del tumore di milza aveva rivelato la sicura origine splenica di numerosi elementi di tipo linfo-monocitario. Questa volta, a distanza di tre anni dall'intervento, e con il quadro perniciosiforme persistente, l'attenzione si volgeva all'insieme delle reazioni circolatorie e cellulari più che al contegno dei globuli bianchi.

Prova dell'adrenalina (1 mg. sottocute) 18-V-1929.
L'individuo nell'ultimo semestre è rimasto in buone condizioni di salute con discreta capacità lavorativa: aspetto rosso vivace, ma meno congesto in confronto dell'anno scorso.

	Prima dell'iniezione		20-25' dopo		
Emoglobina ed emazie:					
Hb		88		88	(reazione angiospastica vivace. Ansia, tachicardia, tremori).
Globuli rossi		3.500.000		3.350.000	
Valore globulare		1,26		1,31	
Volume globuli (in % di sangue)		39 %		40 %	
Indice volumetrico (iniz. e totale)		1,20		1,28	
Bilirubinemia +			0,50 — 0,26		
Globuli bianchi		8200	lieve ma netto aumento 13000		(18,5 mm. Dubosq contro 20 mm. campione precedente).
Resistenza globulare	Ei 0,50-Et 0,26 (emolisi				
Formula leucocitaria:					
Pol:nucl. Neutrofili	62 %	5084 totale	65 %	8450	
» Eosinof.	3 %	246 »	4 %	520	
» Basof.	—	—	—	—	
Monociti	13	1066 »	10 %	1300	
Linfociti	22	1804 »	21 %	2730	
	100	8200 »		13000	

La reazione leucocitaria ha offerto un netto contrasto con quella già osservata nei primi tempi dopo la splenectomia: non più la linfocitosi marcata, ma l'aumento di tutte le specie cellulari senza spostamento notevole dei rapporti percentuali. Lo stato linfatico splenoprivo, ormai ridotto anche nella formula leucocitaria spontanea, non si è dunque risvegliato neppure per effetto dell'adrenalina che piuttosto ha influito come mezzo stimolante, o meglio *mobilizzatore* delle cellule bianche d'ogni sorta: nei campioni di sangue presi in piena reazione si è anche notata la maggior frequenza di monociti a carattere endotelioide, inoltre di eritroblasti di corpi di Jolly e di piastrine. L'adrenalina insomma ha agito sul fondo iperplastico dell'emopoiesi midollare, e forse anche sulle porzioni del sistema reticolo-endoteliale superstiti nell'individuo splenoprivo: ed il diverso tipo di reazione in questa seconda prova compiuta sul soggetto senza milza dipende probabilmente dal venir meno della condizione d'iperplasia e d'iperfunzione del tessuto linfatico, che è stata spesso osservata in seguito all'asportazione dell'organo e che mantiene per alcun tempo un'elevata linfocitosi.

La reazione ematica circolatoria all'adrenalina è mancata affatto nella nostra esperienza, in accordo con le previsioni: immutata la quantità d'emoglobina, il numero dei globuli ha offerto una lieve diminuzione che tuttavia può considerarsi come legata all'errore tecnico tanto più che contrasta con il lieve aumento della massa globulare percentuale (1). La resistenza globulare è rimasta a sua volta immutata. Nessun accenno, in altri termini, di

(1) Questo contrasto, che nel calcolo dell'Ind. Volum. porta come effetto un aumento, mi si è presentato altre volte nelle prove con l'adrenalina, e potrebbe far sospettare una qualche influenza della reazione sul volume dei globuli circolanti.

mobilizzazione di riserva di globuli dal circolo profondo — e di globuli parzialmente modificati nella loro resistenza al mezzo isotonico — come certamente avviene nei soggetti forniti di milza e sopratutto di tumore splenico congestizio contrattile (2).

Si è invece ancora manifestato un leggero aumento nella concentrazione di bilirubina del siero, bene apprezzabile per il confronto diretto dei due campioni di siero nel colorimetro del Dubosq. L'osservazione è particolarmente notevole perchè dimostra, secondo l'accenno già fatto, che l'aumento della bilirubina nel siero non può dipendere, o almeno non dipende soltanto dall'eventuale fuoruscita dalla milza di sangue più ricco di pigmento: questo è possibile avvenga in casi di tumori di milza congestizi o iperplastici, in cui il sangue ristagnante può subire l'attività emolitica della polpa splenica e forse dar origine in loco a pigmento più o meno simile alla bilirubina, ma certamente non rappresenta l'evenienza normale nè comune. L'esempio dell'individuo splenoprivo fa invece pensare che ad accrescere la porzione di pigmento biliare circolante intervenga o concorra un'influenza esercitata direttamente sul fegato, e tale da influire sui rapporti di concentrazione fra bilirubina contenuta nelle cellule epatiche e bilirubina circolante nel sangue: l'adrenalina insomma avrebbe un'azione mobilizzatrice sulla ghiandola epatica anche riguardo alla funzione biligenetica, così come è noto per la glicogenolisi e conseguente iperglicemia, qui però non nel senso di una scissione chimica accelerata sibbene come stimolo abbassante la soglia di permeabilità della bilirubina fra cellula e sangue.

Nel meccanismo ancora oscuro e discusso della bilirubinemia fisiologica e patologica può trovar posto — ed il mio Maestro ne ha fatto cenno nella sua relazione sulle itterizie al congresso di Firenze 1922 — questo concetto di un rapporto variabile fra pigmento del sangue e pigmento della cellula epatica, per cui la quantità di bilirubina circolante può dipendere sia dalla concentrazione endocellulare del pigmento stesso (iperbilirubinemia da iperbilirubinogenesi per emolisi esagerata) sia anche — a parità di produzione pigmentaria — dalla relazione chimico-fisica tra bilirubina endo ed extracellulare, dalla « soglia » elettiva fra cellula e pigmento: soglia variabile da specie a specie e da individuo a individuo, e per ogni individuo dall'uno all'altro momento, per influenze d'ordine nervoso ormonico tossico capaci di modificare la permeabilità specifica della cellula.

Ambedue le condizioni — quantitativa e qualitativa, concentrazione endocellulare e soglia d'eliminazione verso il sangue — potrebbero concorrere alla patogenesi della bilirubinemia nell'ittero emolitico e in generale nelle sindromi d'iperemolisi primitiva anemico-itterogena, in cui oltre al processo fondamentale d'emolisi e conseguente esagerata bilirubinogenesi si suole ammettere un diverso contegno funzionale del fegato, tale da favorire in vario grado l'accumulo pigmentario nel sangue. È noto da tempo (Ceconi, Micheli, ecc.) che nelle famiglie sofferenti della tara emolitica ereditaria esistono individui sempre o prevalentemente itterici accanto ad altri che invece tendono ad una più intensa anemia, e ciò senza un rapporto pro-

(2) Non si può escludere tuttavia — come ricerche in corso dànno a vedere — che anche nei soggetti splenoprivi la prova dell'adrenalina riesca a modificare nel suo insieme la massa sanguigna circolante, in rapporto con la varia condizione emopoietica circolatoria e viscerale degli individui.

porzionato con l'entità dell'emolisi: qui sembra lecito proporre il concetto di un diverso grado di labilità della ghiandola epatica nel suo potere di concentrazione per la bilirubina, labilità che può stare accanto al processo d'emolisi come espressione dell'anomalia costituzionale caratteristica.

CONCLUSIONI.

In un individuo splenoprivo, presentante le note di una sindrome perniciosiforme in remissione (macrocitosi ipercromica con modica emolisi, alto equilibrio della crasi sanguigna), sono state raccolte varie osservazioni successive sugli effetti dell'epatoterapia, del soggiorno in alta montagna, dell'adrenalina:

1) la cura di fegato per os ha svolto una tipica contemporanea azione di stimolo all'emopoiesi e di freno all'emolisi, quest'ultima più notevole della prima che non è riuscita a superare la tendenza marcata alla macrocitosi (val. glob. 1,3-1,4): la particolare resistenza del quadro ematologico dipende probabilmente dall'elevato e duraturo equilibrio già raggiunto dal soggetto nella lunga remissione successiva alla splenectomia. Il duplice effetto dell'epatoterapia, in questo caso splenoprivo come più in generale nei malati d'anemia perniciosa, ricorda strettamente l'azione stessa della splenectomia sul complesso caratteristico dell'insufficiente abnorme emopoiesi e dell'esagerata emolisi;

2) al soggiorno a 3000 metri, in condizioni di riposo fisico, ha corrisposto l'assenza dell'iperglobulia iniziale (mancata mobilizzazione di riserve di globuli nel soggetto splenoprivo) e invece una vivace progressiva eccitazione dell'emopoiesi con particolare tendenza alla microcitosi. Il notevole afflusso di globuli di piccolo volume nel sangue circolante ha compensato la macrocitosi nell'equilibrio fra quantità di pigmento, numero e volume dei globuli, abbassando per la prima volta il val. globulare al livello normale pari ad 1. L'effetto dell'alta montagna sul quadro ematologico si è esaurito in breve tempo dopo il ritorno all'ambiente abituale di vita.

3) la prova dell'adrenalina a sua volta ha rivelato l'assenza di qualunque azione mobilizzatrice sulla distribuzione dei globuli rossi, mentre i globuli bianchi hanno offerto un aumento interessante sopratutto i granulociti (scomparsa della reazione linfocitaria già notata nei primi tempi dopo la splenectomia). L'esito negativo non è strettamente specifico per lo stato splenoprivo perchè si può osservare anche in individui normali, comunque è perfettamente coerente con la mancanza della milza come principale riserva globulare e come organo capace di diventare strumento di influenze nocive alla vitalità dei globuli in esso ristagnanti (fragilità globulare nel sangue espresso dalla milza).

Il lieve ma netto aumento della bilirubinemia riconosciuto nel nostro caso deve probabilmente ricondursi ad un'influenza portata sul fegato, forse nel senso di una più facile soglia di permeabilità tra cellula epatica e sangue per il pigmento concentrato nella cellula stessa. Il vario e modificabile rapporto di concentrazione fra bilirubina delle cellule e bilirubina del sangue può concorrere come momento di qualche importanza alla patogenesi dell'ittero nelle sindromi emodistruttive.

Milano, ottobre 1929.

BIBLIOGRAFIA.

Per le questioni relative alla fisiopatologia della milza e dello stato splenoprivo, vedi GREPPI: *Le malattie della milza*, in FERRATA: *Le emopatie*, nuova edizione 1930.

Inoltre:

BARCROFT. *Étude des rapports entre la rate et la masse sanguigne.* Le Sang, t. I, 1927.

ID. *The respiratory function of the blood*, part I. (*Lessons from high altitudes*). Cambridge, 1925.

BINET. *La rate organe régulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges.* Presse médicale, 1929, n. 91.

BINET e collaboratori. *Ricerche sulla contrattilità della milza.* In Compt. rend. Société Biologie, V, 97, 1927; 98, 1928.

CROSETTI. *Sull'interpretazione delle modificazioni ematologiche indotte dall'epatoterapia.* Pathologica, 453, 1929.

DALLA VOLTA. *L'azione dell'opoterapia epatica nelle anemie gravi.* Arch. Patol. e Clin. Medica, v. VIII, 1929.

FOÀ C. *Les changements du sang sur la haute montagne.* Arch. ital. de Biol., t. 41, 1904.

GREPPI. *Splenomegalia emolitica perniciosiforme.* Policlinico, Sez. Med., 1927.

ID. *Il tumore di milza contrattile.* Pathologica, 444, 1928.

GREPPI e CORRIAS. *L'importanza della milza nella reazione leucocitaria all'adrenalina.* Folia Clin. Chim. et Microscop., V, II, 1927.

GREPPI e RATTI. *Massa del sangue ed alta montagna.* Cuore e Circolazione, 1925.

INTROZZI. *La terapia epatica nell'anemia perniciosa.* Arch. Pat. e Clin. Med., v. VIII, 1929.

LAQUER. *Effetto dell'alta montagna sul volume del sangue.* Klin. Woch., 1924.

MEINERTZ. *Patogenesi e terapia dell'anemia perniciosa.* Deut. mediz. Woch., 1929, n. 6.

SMITH, BELT, ecc. *Studi sul volume del sangue in alta montagna.* Am. Journ. of Phys., V, 71, 1925.

VIALE. *La milza organo regolatore del numero dei corpuscoli rossi e bianchi circolanti.* Policlinico, Sezione pratica, 1927, n. 30.

ZOJA. *Le itterizie.* Arch. Patol. e Clin. Med., V, II, 1923.

ID. *Anemia perniciosa e terapia epatica.* Rass. clin-scientifica. Milano, 1928.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. ANTONIO DIONISI
ACCADEMICO D'ITALIA

Atrofia del fegato e alterazioni renali.

Dott. GAETANO BOMPIANI, assistente.

(Con due tavole a colori).

È stata in questi ultimi tempi richiamata l'attenzione su nefropatie specialmente legate ad alterazioni del ricambio, e tra esse, sopratutto, su quelle aventi rapporto col ricambio dei grassi. Le lesioni che si riscontrano in queste nefropatie hanno per lo più carattere degenerativo, e perciò sono state riunite da Fahr in quadri che vanno sotto il nome di nefrosi lipemica, nefrosi colemica, nefrosi emoglobinemica. Dalla cosidetta nefrosi lipemica tutti gli AA. tengono distinta la nefrosi lipoidemica, quadro complesso, molto studiato e discusso così nella sua patogenesi, etiologia, come nella sua dignità di malattia autonoma (Munk) o no.

L'interesse che desta lo studio di tale gruppo di nefropatie deriva sopratutto dalla difficoltà d'interpretare l'essenza delle lesioni renali, concomitanti tali disturbi del ricambio. Le divergenze di interpretazione esistono anche per le alterazioni che si riscontrano nel rene in casi di atrofia acuta del fegato.

Avendo avuto occasione di sezionare recentemente un caso di atrofia acuta del fegato in un ragazzo di quindici anni, con spiccate lesioni renali, ho fatto, di queste, l'oggetto del presente studio.

L'osservazione che il rene partecipasse, in una guisa o nell'altra, all'atrofia acuta del fegato, data già da AA. come il Frerichs (1858), che rammentava così le alterazioni dell'urina, come quelle anatomiche degli epiteli renali, dicendoli colpiti da infiltrazione granulare e da disfacimento grassoso.

Ma il rilievo di una partecipazione costante del rene all'atrofia acuta del fegato, con una infiltrazione di grassi nelle varie sezioni dell'apparato tubulare, con prevalenza di infiltrazione di grassi neutri nei tubuli contorti, e di miscele di grassi neutri, di acidi grassi, e di esteri di colesterina nelle altre sezioni, — di una steatosi, perciò, che secondo la nomenclatura introdotta da Aschoff, può dirsi « regolare » (1) — risale specialmente a Landau (scolaro di Aschoff) (1914).

La partecipazione del rene con una tale steatosi, se pure in grado diverso per intensità ed estensione nei singoli casi di atrofia del fegato, può ritenersi oggi da tutti accettata, e — come si esprime Ed. Mayer — se non una legge assoluta, una regola costante.

Ma insorgono le divergenze di vedute quando si tratti di stabilire se tale infiltrazione di grasso avvenga in reni indenni da alterazioni precedenti (Fahr) o, invece, lesi in qualche maniera dalla stessa « noxa » che è a base della atrofia acuta del fegato.

Minkowski sembra farsi sostenitore di tale concetto (nel Trattato di v. Mering e Krehl) quando afferma che « le stesse cause che portano al danno del fegato possono determinare alterazioni anche in altri organi, che, da parte loro, contribuiscono alla gravità dello stato morboso, e fanno apparire l'affezione del fegato soltanto come una manifestazione parziale di una malattia generale ». E nel paragrafo « anatomia patologica », mette in rilievo che le alterazioni degli altri organi, in parte siano da riferire all'azione diretta della noxa causale, e in parte all'ittero e alla autointossicazione di origine epatica. Tra gli organi più colpiti, accanto al fegato, novera i reni.

Da parte anatomica i sostenitori di un danno primitivo degli epiteli renali — citati da E. Mayer in un pregevole lavoro condotto sul comportamento dei reni nell'atrofia giallo-acuta del fegato, nel 1921, nell'Istituto Patologico diretto da Christeller — sono:

1) Versé (1920), il quale ammette che « la partecipazione del parenchima renale giunga in parte fino alla necrosi dell'epitelio nei tubuli contorti ».

---

(1) Aschoff distingue nei reni le steatosi in « regolari » e « irregolari », a seconda che la distribuzione di grasso si trova fatta sistematicamente in determinati segmenti del sistema glomerulo-tubulare urinifero oppure no.

2) Elsa Petri (sotto la direzione di L. Pick) (1921), la quale ritiene che i processi che si svolgono nel rene siano di natura qualitativamente simile a quelli che si svolgono nel fegato, ma molto meno intensi di questi.

3) Hanser (1921), che ascrive il reperto renale alle « Nefropatie distrofiche ».

4) Nel trattato di Schmaus-Herxheimer (decima edizione) si parla di rigonfiamento torbido e degenerazione grassa dei reni, nell'atrofia acuta del fegato;

5) e nel trattato di Kaufmann, questo A. ricorda soltanto una « degenerazione grassa » dei reni, che si verificherebbe spesso, ma che di rado raggiunge una notevole intensità.

Sempre secondo l'enumerazione fattane da Ed. Mayer (lav. cit.) si esprimono invece, in senso contrario a una partecipazione essenziale del rene con processi patologici « in proprio », alla malattia « atrofia acuta del fegato », i seguenti autori:

1) v. Hansemann (1897), il quale dice espressamente che, dopo l'estrazione del grasso, rimane un rene istologicamente normale.

2) In un lavoro chimico, di Feigl e Luce, sull'atrofia acuta del fegato, è detto che Fahr, esaminati i reni, trovò soltanto immagazzinamento di grasso, ma nessuna alterazione anatomica.

3) Kimura (sotto Marchand), in un caso di atrofia subacuta del fegato, non trovò alcuna alterazione del rene « che si potesse paragonare con gli estesi processi degenerativi e rigenerativi del fegato ».

4) Eppinger trovò un ben scarso reperto urinario nella atrofia acuta del fegato, e, manifestamente, esclude una compartecipazione dei reni.

5) W. Fischer, in un caso di atrofia acuta del fegato da lui esaminato sotto il punto di vista del contenuto di grasso nei reni, trovò che questi erano istologicamente normali, astraendo dal contenuto dei grassi.

6) Ed. Mayer, a conclusione del suo lavoro, scarta ogni alterazione renale, nell'atrofia acuta del fegato (all'infuori del deposito di grasso), e interpreta quelle descritte da altri AA. come di natura cadaverica.

Con maggiore consequenzialità quest'ultimo A. afferma che l'immagazzinamento del grasso nel rene, — dovuto secondo lui, in accordo in ciò con Fahr ed altri AA., soltanto al maggior apporto di grasso del sangue ai reni, — non permette di ascrivere il reperto del rene nell'atrofia acuta del fegato tra le nefrosi, come vuole Fahr; e ritiene che trovi posto tra le « nefrodistrofie » da alterato ricambio, secondo Aschoff.

E, difatti, se non esiste una lesione renale degenerativa degli epiteli (o anche dei glomeruli) preesistente all'immagazzinamento del grasso, mi sembra che — per definizione stessa — non si possa parlare di nefrosi.

Lo stesso Fahr (a pag. 190 del Trattato di Henke e Lubarsch, vol. VI, p. 1) scrive: « Nei processi di immagazzinamento possono dapprima mancare fenomeni degenerativi, e allora, naturalmente, non possiamo ancora parlare di nefrosi, ma soltanto (lo potremo) quando si saranno stabiliti processi degenerativi ».

Dunque nelle « nefrosi da immagazzinamento » secondo Fahr, si tratta di accumulo di sostanze, in quantità abnorme, negli epiteli renali primitivamente integri, per il fatto che tali sostanze sono eliminate dai reni, in quantità troppo superiori alla norma, e perciò immagazzinate.

L'alterazione del parenchima renale sarebbe sempre secondaria.

Fahr distingue, a questo proposito, due gruppi di sostanze:

1) sostanze che, per sè, anche eliminate in grande quantità, non danneggiano il rene, ma finiscono per determinarvi alterazioni secondarie, solo per il momento fisico-meccanico del sopraffaticamento (tra queste sostanze comprende, per esempio, i grassi);

2) sostanze che in piccola quantità non danneggiano i reni, ma in grandi quantità li danneggiano, non soltanto per il momento quantitativo del sovraffaticamento, ma anche per via chimica: queste ultime Fahr designa come « veleni relativi » (del rene), in opposizione ai veleni assoluti, che danneggiano il rene anche in piccola quantità.

Sono veleni relativi, per esempio, l'emoglobina; ma ancor più la bile (nefrosi emoglobinemica, nefrosi colemica, secondo Fahr).

Invece nell'immagazzinamento di grasso per maggior offerta dal sangue (lipemia: nefrosi lipemica), — come si verifica nel diabete, nell'atrofia acuta del fegato, nel morbo di Basedow, in occasione di svariati veleni del fegato (fosforo, avvelenamento da funghi, alcool, cloroformio, alterazioni del ricambio di altra etiologia che trovano la loro espressione in un fegato grasso) —, il rene è integro, secondo Fahr, e solo in secondo tempo si avrebbe una reazione alla abnorme offerta di grasso.

La reazione che si verifica, in secondo tempo, all'abnorme offerta di grasso, si estrinseca con una ipertrofia degli epiteli, anche (e caratteristicamente — come posso anch'io confermare —) di quelli del polo urinifero del glomerulo renale: ipertrofia che Fahr interpreta come una ipertrofia da lavoro, e vede in essa il prestadio di un sovraffaticamento, cioè un « danno minacciante ».

Ora tali interpretazioni — come nota Ed. Mayer — sembrano andare troppo oltre: tanto più che non vi è alcun punto di appoggio (per quanto è noto e stabilito anche in lavori di indole generale: confronta: Ernst, nel trattato di Krehl e Marchand) per ammettere che un abnorme contenuto di grasso dia luogo ad un qualsiasi danno della cellula.

E allora cade il concetto di una nefrosi, la quale veramente non sembra confortata neppure da dati clinici (abnormemente alto contenuto di albumina nelle urine, edemi, i quali mancano entrambi nell'atrofia del fegato), come non lo è dai dati anatomici (assenza dimostrabile della degenerazione ialino-granulosa, ecc.).

Più propriamente, dunque, la lesione renale nell'atrofia acuta del fegato, per quel che riguarda il grasso, rientrerebbe in una nefrodistrofia, con espressione di steatosi da alterato ricambio.

La causa immediata dovrebbe ricercarsi nella lipemia, constatata chimicamente da Feigl nell'atrofia acuta del fegato, dove fu ricercata per suggerimento di Fahr; mentre, a sua volta, la lipemia sembra essere essenzialmente legata a un disturbo del ricambio degli idrati di carbonio, da esclusa funzione del fegato (1).

Riassumendo perciò le opinioni degli AA., può dirsi che le alterazioni renali nell'atrofia acuta del fegato vengono considerate in maniera diversa:

(1) Cfr. anche i recenti lavori di Isaac sulla *Patologia del ricambio del fegato*, Berl. klin. Woch., 1919, n. 40.

1) il rene nell'atrofia acuta presenterebbe, oltre al reperto del grasso, alterazioni necrotiche o necrobiotiche, di varia estensione ed entità, secondo i diversi AA.;

2) il rene presenta, accanto a un immagazzinamento notevole di grasso, alterazioni peculiari, estrinsecantisi sopratutto in una ipertrofia degli epiteli (anche del polo urinifero dei glomeruli), considerata come da lavoro, ed espressione di un sopraffaticamento, e quindi di un « danno minacciante » (Fahr): onde si costituisce un tipo particolare di nefrosi detta da immagazzinamento, ammessa e sostenuta specialmente da Fahr (« nefrosi lipemica »);

3) il rene nell'atrofia acuta del fegato non presenta altra deviazione che l'abnorme contenuto di grasso, dovuto alla maggiore offerta da parte del sangue, e le alterazioni interpretate come degenerative o necrotiche, o non sussistono, o sono da ritenersi di natura cadaverica.

Si riconosce la esistenza di una ipertrofia di alcuni epiteli; ma essendo assenti fenomeni degenerativi in proprio, si scarta il concetto di nefrosi, e si pone una tale alterazione sotto la rubrica delle « nefrodistrofie per alterato ricambio ». Sostenitore di tale concetto è, per es., Ed. Mayer.

***

A tale punto potrebbe dirsi la questione dopo gli studi di Fahr e i contributi degli AA. più moderni, quando considerevoli indizi clinici non spronassero a ricercare, di nuovo, se la parte che ha il rene nell'atrofia acuta del fegato non sia più importante di quella or ora indicata.

È noto (specialmente dopo le osservazioni di Eppinger) come non rari siano i casi nei quali, a una forma apparentemente banale di ittero catarrale, sia seguito lo svolgersi di una malattia acuta o subacuta del fegato ad andamento mortale.

Ora appunto recentemente Kraus (1921) rileva, con la sua autorità, di poter confermare tali passaggi nella sua esperienza clinica, e dichiara di essersi formata la convinzione « che la prognosi funesta si stabilisce anzitutto con la comparsa della ritenzione azotata nel sangue, cioè con la *partecipazione dei reni* ».

Di qui l'interesse che può rappresentare lo studio anatomico accurato di ogni caso umano di atrofia acuta del fegato, non essendo riuscito ad alcuno di riprodurre tale forma morbosa sperimentalmente (1), e la ragione che mi ha indotto allo studio di quello occorsomi, onde accertare ancora le lesioni del rene, e indagare eventualmente le correlazioni con quelle del fegato e di altri organi.

***

Nel caso occorsomi, si trattava di un ragazzo di 15 anni, di professione contadino, il quale non aveva precedenti gentilizi e nemmeno, sembra, morbosi, pregressi, degni di nota.

I parenti che hanno accompagnato l'infermo all'ospedale affermavano di aver notato in esso, soltanto da un giorno, un mutamento del carattere, divenuto improvvisamente

---

(1) Sono noti i tentativi, in questo senso, di Pick e Hashimoto, e degli AA. successivi, di riprodurre il quadro dell'atrofia del fegato nella cavia, ma certo i risultati non sono sovrapponibili al quadro della malattia umana.

strano ed irritabile, e l'incapacità ad ogni lavoro per un senso di grave adinamia, unito a un certo grado di assopimento. Essi non rilevarono, chiaramente, neppure il colorito itterico, constatato all'entrata in ospedale. La prima misurazione della temperatura fu di 37°,3.

Rimase degente in Padiglione poco più di 24 ore, dopo le quali avvenne l'« obitus ».

All'esame obbiettivo — praticato all'entrata del paziente nel reparto ospedaliero (1) — si rilevò la colorazione itterica della pelle e delle sclere, con tonalità intensa (« Icterus flavus ») e macchie eritematose sul tronco e sugli arti, sotto forma di larghe chiazze di colorito roseo intenso; lo stato di nutrizione discreto; la conformazione scheletrica regolare. Il malato è quasi completamente incosciente. Non è dispnoico. Il polso è di 80 al m'., a pressione bassa, ritmico.

Non si notano « deficit » nè a carico dei nervi cranici nè di quelli degli arti. I riflessi sono tutti presenti e i rotulei vivaci. La sensibilità dolorifica appare conservata, pur essendo il sensorio ottuso.

I muscoli sono ipotonici, ma non in vera risoluzione. Non vi è rigidità nucale, nè Kernig. Di tanto in tanto si notano delle scosse cloniche e sussulti tendinei del tronco e degli arti. Frequentemente il paziente assume il decubito a canna di fucile.

L'esame dei polmoni risultò negativo. Il cuore non apparisce ingrandito; il primo tono alla punta si ode, forte, accompagnato da un lieve rumore.

A carico dell'addome le pareti furono trovate tese, poco trattabili, però indolenti. La vescica urinaria distesa da orina.

Il fegato, all'esame fisico, appare impiccolito, giungendo in alto alla 6ª costa, mentre il margine inferiore non deborda dall'arcata.

L'area di ottusità splenica non è aumentata e non si palpa il polo inferiore.

Le indagini di laboratorio si riassumono: nella constatazione di *traccie* di albumina nelle orine, con peso specifico di 1014, e in quantità di circa 300 cc., non perdendo il malato nè feci nè urine. Si riscontrò, anche, nelle urine la presenza di pigmenti biliari mentre l'urobilina era assente. Nel sedimento si rinvennero scarsi leucociti, e qualche massa amorfa in forma di cilindro, pigmentata.

Esame del sangue: (mancano i valori dei globuli rossi e dell'emoglobina). Globuli bianchi: 12.200 (con neutrofili 81 %, linfociti 7 %, monociti 12 %, eosinofili e basofili assenti). L'azotemia (in una unica ricerca praticata) diede un valore di 0,286 per mille.

L'aggravamento del malato è stato rapido e l'« obitus » si è avverato — come fu detto — dopo un giorno di degenza all'ospedale, e due-tre dall'inizio della malattia.

Dato anche il rapidissimo decorso della malattia, e la degenza in ospedale di poco più di 24 ore, non fu possibile espletare altre ricerche supplementari, importantissime però in questo caso, come quella della leucina e tirosina nelle urine.

La gravezza dello stato morboso nel quale predominavano sintomi cerebrali, estrinsecantisi nel sopore quasi completo (detto da Umber: coma soporoso), preceduto dallo stato di agitazione e irritabilità del carattere in primissimo tempo, accompagnato poi, non mai da convulsioni, ma però da scosse cloniche e sussulti tendinei; il colorito itterico; il rilievo del rimpiccolimento del fegato; anche se non fu praticata la ricerca della leucina e tirosina nelle urine (2), diedero al clinico indizi più che giustificati per formulare la diagnosi di « ittero grave ».

---

(1) VIII Padiglione del Policlinico Umberto I, diretto dal Primario Prof. Agostino Carducci, al quale esprimo il più vivo ringraziamento per la cortesia avuta nel cedermi le notizie cliniche, che valessero ad una migliore e più completa illustrazione del caso.

(2) È appunto verificato, se se ne eccettui, per la non espletata ricerca, la presenza di leucina e tirosina nelle urine, il « quartetto clinico » di Umber (ittero, disturbi intensificantisi del sensorio, dimostrabile divenir piccolo del fegato, leucina e tirosina nelle urine) ritenuto, da questo autore, necessario per convalidare la diagnosi di atrofia acuta del fegato, specie nei casi pei quali si vuol dimostrare l'avvenuto esito in guarigione.

Diagnosi clinica esatta, corrispondendo al concetto, in essa incluso, secondo la gran maggioranza degli autori, di un grado elevato di insufficienza del fegato, estrinsecantesi con la sindrome nota. Il fondamento anatomico (almeno il più manifesto) dell' « ittero grave » si vede corrispondere a quello di una avanzata atrofia del parenchima epatico. Senza ripetere quali cause, a sua volta, siano all'origine di questo processo, basti rammentare come sia da tutti accettato che l'etiologia di essa non è unica, e, come si esprime anche il Micheli, in una lezione clinica, citando un lavoro di G. Betti, che ne ha formulato il concetto: « il quadro dell'ittero grave, così come quello dell'atrofia acuta, non è che la forma grave di gravi epatiti ed epatosi, sopratutto quando concorrono condizioni individuali di speciale vulnerabilità del fegato, congenite o acquisite ».

Ma gli elementi fondamentali del processo anatomico si riferiscono alle cellule parenchimatose del fegato, colpite da processi essenzialmente degenerativi, così che appare giustificata la introduzione in patologia del concetto di « epatosi », analogo a quello di nefrosi: introduzione fatta da qualche autore; e, tra questi, a me è grato citare il Dionisi, nelle sue lezioni sulla Patologia del fegato.

L'*autopsia* del soggetto in istudio diede i seguenti reperti:

L'esame esterno permetteva di rilevare un modico grado di denutrizione nel cadavere. La cute e le sclere erano di un colorito giallo-zolfo, ma non presentavano segni di emorragie.

La rigidità era scomparsa così nelle grandi come nelle piccole articolazioni; però non vi erano segni di putrefazione verde.

Aperta la teca cranica e asportata la calotta, che non presenta particolarità degne di nota così nei tavolati come nella diploe, si esplora il seno longitudinale superiore che contiene un coagulo. La dura madre apparisce itterica, ma di tensione normale. Non si notano emorragie sulla faccia interna (nè sulla esterna) della dura.

L'esame completo del cervello, del cervelletto, del ponte e del bulbo non diè luogo a rimarchi degni di nota: non fu neppure constatata iperemia del cervello. Dunque il solo reperto dell'encefalo è quello di un ittero diffuso delle meningi.

L'esame della base del cranio fu negativo.

All'apertura dell'addome si trova la vescica urinaria distesa e ripiena di orina limpida di colorito itterico (1).

I visceri hanno situazione normale; negli organi che ne sono normalmente provvisti, trovasi modico contenuto di grasso.

Il diaframma è in sede normale (quarto spazio a destra, quinto a sinistra).

Esplorato subito l'ipocondrio destro si rileva che il fegato non deborda dall'arcata costale. È di colorito itterico. Si notano, già all'ispezione dell'organo chiuso, delle chiazze gialle sotto la capsula. Questa è grinzosa; la consistenza dell'organo diminuita.

Nell'ipocondrio sinistro si trova una milza non aumentata di volume, piuttosto consistente.

All'apertura del torace si nota la conformazione regolare della gabbia toracica, l'assenza di rosario rachitico, così esterno come interno.

I timi sono ben conservati.

A carico del cuore si rilevano piccole emorragie nel grasso sottoepicardico, in corrispondenza della parete posteriore del cuore, in vicinanza dei rami delle vene coronarie, e null'altro di importante (miocardio, endocardio, apparecchi valvolari integri).

Polmoni liberi nei cavi pleurici, vuoti di liquido. Presentano entrambi un modico grado di ipostasi. In più, notasi, nel polmone destro, specialmente, un certo grado di antracosi; e in una zona di questo, circoscritta, con sede nel lobo superiore, verso il margine anteriore, in prossimità della scissura interlobare, una piccola zona intensa-

(1) L'urina, prelevata dalla vescica, fu iniettata in cavie, ma con esito negativo.

mente iperemica; (che all'esame microscopico risultò come un focolaio di broncopolmonite emorragica).

Ghiandole degli ili non ingrossate nè in verun modo alterate.

L'esame più particolareggiato delle regioni e dei visceri addominali diede quanto segue:

Esplorando la cistifellea, si nota che essa aderisce estesamente al duodeno. La sua parete è ispessita, così da non lasciar trasparire la bile.

Aperti con la consueta tecnica, in sito, il duodeno e lo stomaco, e tentata la spremitura della cistifellea non si riesce a far defluire la bile, attraverso la papilla di Vater, nel duodeno.

Risulta però esclusa ogni alterazione della papilla stessa. E così pure non si rilevano alterazioni di canalizzazione delle vie biliari extraepatiche.

Soltanto una glandola posta nell'ilo del fegato appare modicamente ingrossata (prelevata per l'esame microscopico).

Noto espressamente l'assenza di ascite (rilevata recentemente (Versé) in alcuni casi di atrofia del fegato, e non imputabile ad altri processi morbosi concomitanti).

Incisa la parete della cistifellea, ne fuoriesce un liquido denso mucoso filante.

Aperto tutto l'intestino, si rilevano contenutevi feci acoliche. Assenza di parassiti.

Estratto il fegato, isolato e pesato, dà il valore di gr. 550. Appare fortemente rimpiccolito; il colorito è quello del rabarbaro; la consistenza flaccida mollissima. I margini acuminati. L'organo è contenuto in una capsula che appare grinzosa.

Al taglio si distinguono, del parenchima, parti rosse e parti gialle: assente ogni disegno dei lobuli.

La milza di gr. 100 di peso, ha una consistenza forse un po' aumentata. La capsula si presenta ispessita lievemente e a tratti. Sulla superficie di taglio, di colorito rosso-cupo, spiccano bene i follicoli (soggetto linfatico). La polpa appare ricca di sangue.

L'esame dei reni, da ultimo, li dimostra contenuti in una capsula adiposa normale. Ureteri non dilatati, pelvi contenenti urina.

Asportati i reni, si nota come la capsula propria si lasci distaccare facilmente dal sottostante parenchima.

Al taglio sono ben distinte la corticale e la midollare, risaltando quest'ultima per un colorito rosso intensissimo.

Il disegno nella corticale è conservato. Però, insieme a un colorito itterico diffuso nell'organo, si possono sospettare gravi alterazioni a carico dei tubuli. (Per circostanze contingenti non fu conservato il peso dei reni).

Da questo insieme di dati esposti si può formulare la diagnosi anatomica di: atrofia del fegato; ittero universale; reni itterici (nefrosi colemica?) e con alterazioni tubulari, in soggetto con: pericolecistite cronica adesiva, milza piccola con apparato follicolare evidente, timi ben conservati, ipostasi polmonare bilaterale, focolaio di broncopolmonite emorragica a destra.

***

Cosicchè alla diagnosi clinica di ittero grave corrisponde la diagnosi anatomica di « atrofia del fegato ».

Noto come nella nostra Scuola (Dionisi) sia stata adottata la denominazione di: « atrofia del fegato »: intendendosi riservata la classificazione proposta da Seyfarth — come realmente utile agli scopi di una ulteriore definizione del caso — agli accertamenti da farsi in secondo tempo, desumendoli così dalle notizie cliniche che precisino il corso e la durata della malattia, come dallo studio istologico.

Come è noto, il Seyfarth ha proposto di dividere i casi di atrofia del fegato in acuti, subacuti, subcronici, e cronici.

Chiama:

1) acuti, i casi che decorrono in 4-5 giorni dall'inizio della malattia;

2) subacuti, quelli che vengono a morte tra il 5° giorno di malattia alla fine della 3ª settimana;

3) subcronici, quelli che vengono a morte fra il principio della 4ª settimana, fino al 7-8° mese;

4) cronici, quelli che possono capitare all'autopsia tra i 9 mesi e anni dalla malattia pregressa.

Il caso or ora descritto appartiene manifestamente ai casi acuti, come risulta dal decorso clinico e dai reperti macro- e microscopici del fegato. Seyfarth rileva che la forma acuta dell'atrofia del fegato non è quella che incontriamo più frequentemente al tavolo anatomico. Tra i 23 casi osservati recentemente da detto autore, soltanto uno apparteneva alla forma acuta.

E sono questi, soltanto, i casi che meritano, alla lettera, il nome di « atrofia giallo-acuta ».

Esame istologico dei preparati.

L'esame fu portato su frammenti di fegato, di milza, di rene, di miocardio, di timo, di polmone, di cervello, e su una ghiandola inguinale e una ghiandola dell'ilo del fegato, che, come fu detto, appariva modicamente ingrossata.

I frammenti furono fissati in parte in alcool, e in parte in formalina.

I preparati furono allestiti a congelazione e per inclusione.

I metodi di colorazione furono: l'ematossilina-eosina, il van Gieson, il Sudan per il grasso, il Bielschowski per il reticolo fibrillare.

Rene. — L'esame microscopico del rene (ematossilina-eosina) dimostra, come nota fondamentale del reperto, la esistenza di necrosi estese della sostanza corticale, nel dominio dei tubuli contorti e delle anse di Henle, e la presenza di numerosissimi vacuoli (interpretabili come l'immagine negativa di gocciole di grasso) in quasi tutti gli epiteli delle dette sezioni del sistema tubulare urinario. I vasi della corticale e della midollare si presentano ripieni di sangue, a focolai.

Si osservano pure alterazioni glomerulari lievi, sia della capsula, sia delle anse glomerulari stesse.

Non si rileva, malgrado la necrosi estesa degli epiteli, infiltrazione di pigmenti biliari.

L'esame speciale delle singole parti del rene permette di rilevare quanto segue:

La capsula del rene è perfettamente conservata in tutta la sua estensione, e non presenta infiltrati.

Nella « cortex corticis » si rinvengono tubuli contorti conservati nella loro struttura, sia dell'epitelio di rivestimento, che della tunica propria, accanto ad altri tubuli in cui l'epitelio presenta rigonfiamento torbido e infiltrazione di grasso.

Lo stroma connettivale non si presenta modificato e così pure i vasi.

Procedendo verso la profondità la necrosi si accentua nei tubuli contorti, mentre manca completamente, o quasi, nei tubuli retti; si manifesta anche evidente nelle anse di Henle, sia delle parti che decorrono nella sostanza corticale, che di quelle che decorrono nella sostanza midollare.

Nella sostanza midollare colpisce la iperreplezione dei capillari sanguigni intertubulari; e la necrosi delle anse di Henle.

In conclusione perciò nel sistema tubulare, rigonfiamento torbido, necrosi, degenerazione grassa dell'epitelio, rappresentano l'alterazione fondamentale.

Irregolarità di distribuzione del sangue si rileva specialmente nella sostanza midollare con iperemia intensa.

L'esame dei glomeruli dimostra: rigonfiamento a focolai dell'epitelio di rivestimento della capsula di Bowmann; lievi emorragie nella capsula del glomerulo. nella quale si rinvengono pochi globuli rossi.

Le anse glomerulari appaiono rigonfie, con nuclei ben evidenti.

In altri tratti il glomerulo sembra compresso in prossimità del polo urinifero da una sostanza granulosa, la quale si continua nel tubulo contorto.

La porzione stromatica connettivale sembra diffusamente aumentata.

Tra le alterazioni dei tubuli contorti sono notevoli la frammentazione nucleare, che si può seguire nelle sue varie fasi, rappresentate da una accentuazione della membrana nucleare per un maggior contenuto di cromatina che fa assumere la forma di calotta alle superficie contrapposte della membrana nucleare. Le calotte si scindono in piccoli frammenti.

Questa alterazione speciale, rende conto delle necrosi del rene, così estese, dell'epitelio; per quanto si può anche pensare a due modi di distruzione delle cellule renali: per frammentazione nucleare e per necrosi diretta. Per i reperti suesposti, si sarebbe indotti a concludere per la necrosi della cellula, attraverso fenomeni di frammentazione nucleare.

Esaminando i reni colla *colorazione del Sudan* è degno di nota che il massimo contenuto di gocciole di grasso si rinviene in elementi in cui o non si presenta più il nucleo oppure esso si rinviene in cariolisi. Negli epiteli cilindrici alti dei tubuli contorti il grasso è per lo più raccolto alla base della cellula.

Nei tubuli intercalari si presenta anche degenerazione grassa, ma negli epiteli è costante la conservazione dei nuclei.

Le gocciole di grasso sono finissme; più fine ancora si rinvengono nelle anse glomerulari.

La degenerazione grassa si estende fino al polo urinifero dei glomeruli; ma mentre appare così evidente negli epiteli dei tubuli contorti, nei glomeruli è molto difficile distinguere se il grasso, è contenuto nel lume delle anse oppure negli endoteli delle anse stesse.

Nella sostanza midollare il grasso è contenuto in scarsissima quantità, a preferenza negli interstizi. L'epitelio tubulare ne contiene eccezionalmente.

Riassumendo: il reperto che più colpisce nei *reni* è quello di una estesa e abbondante presenza di grasso in tutte le sezioni del sistema urinifero (fig. 1), ad esclusione quasi completa dei tubuli retti; di fenomeni di rigonfiamento torbido, e, per alcuni tratti, di necrosi estese (fig. 2), essenzialmente nel dominio dei tubuli contorti. Il grasso si trova anche in epiteli con nuclei ben conservati (fig. 3); e, in finissime gocce, in corrispondenza dei glomeruli (fig. 4), senza che sia possibile determinare con sicurezza se intra- o extracellulare.

Ho potuto rilevare nettamente, in alcuni glomeruli, il reperto di un divenir cubico dell'epitelio del foglietto parietale della capsula di Bowmann, in corrispondenza del « polo urinifero » (fig. 5) del corpuscolo di Malpighi, conservando invece il suo carattere ordinario nel rimanente dei foglietti capsulari.

Fegato. — La struttura del fegato è difficilmente riconoscibile, nei preparati microscopici. La capsula di Glisson appare ben conservata.

Al di sotto di essa si notano delle aree in cui le cellule epatiche sono completamente scomparse e persiste solo la rete mirabile venosa, e delle aree in cui si rinvengono cordoni di cellule epatiche qua e là conservate, senza ordine radiale.

Nel tratto ove le cellule epatiche sono completamente scomparse si nota una struttura pseudoangiomatosa, inquantochè la rete mirabile fortemente ectasica si sostituisce completamente al parenchima epatico.

La ricerca accurata della rete mirabile venosa dimostra l'endotelio conservato, globuli rossi in essa contenuti ben distinti. Numerosi elementi linfoidi, con nucleo picnotico, e protoplasma abbondante. Le cellule di Kupffer, necrotiche, non presentano segni di attività.

In alcuni tratti si vedono come gemme sinciziali di cellule epatiche, con nuclei di cui è ben distinta la porzione cromatica dalla acromatica, e che appaiono come cellule

epatiche rigenerate. Tali elementi si rinvengono in vicinanza dei tratti pseudoangiomatosi già descritti.

Grosse trabecole di cellule epatiche, per quanto di rado, si presentano necrotiche. In altri tratti la rigenerazione per neoformazione di vasi biliari è tipicissima, di modo che si può concludere che tutti e due i tipi di rigenerazione sono rappresentati.

Dove la rigenerazione di vasi biliari è considerevole si nota una neoformazione connettivale fibroblastica, per quanto non costante.

Qualche spazio di Kiernan è ben visibile con dilatazione enorme dei rami portali.

Nelle vene sopraepatiche si contengono elementi necrotici.

Nei preparati allestiti con il metodo di Bielschowski le fibre a graticcio spiccano nella parete della rete mirabile e ne delimitano la superficie, dando luogo, per l'atrofia delle cellule epatiche, a formazioni pseudoangiomatose.

Per il *fegato* può dirsi dunque: che il reperto corrisponde a quello della grave atrofia dell'organo, con particolari istologici quali sono noti corrispondere alle parti gialle e alle parti rosse, all'esame macroscopico, con prevalenza forse di queste ultime nel caso in esame. Interessante ci appare il reperto delle fibre a graticcio conservate, anche in mezzo a così estesa distruzione del parenchima, quasi sostegno meccanico dell' « ultimum moriens », qui rappresentato dalla rete mirabile venosa.

Milza. — Capsula leggermente ispessita. I seni notevolmente dilatati e sovrappieni di sangue.

I follicoli presentano una rarefazione degli elementi linfatici, specialmente centrale.

Si nota una necrosi abbastanza estesa degli elementi del reticolo. I cordoni di Billroth, invasi da globuli rossi, non presentano segni di un'attiva fagocitosi.

Gli endoteli della parete dei seni si vedono desquamati e rigonfi.

In alcuni tratti si nota atrofia dei cordoni di Billroth per la enorme dilatazione dei seni, donde la formazione, in queste zone, di aree pseudoangiomatose.

Nei preparati, col metodo di Bielschowski, le fibrille del reticolo appaiono ben conservate.

Nella polpa rossa si trovano addossate alla parete dei seni, e, nei cordoni di Billroth, appaiono sotto forma di reti a maglie piuttosto larghe, per quanto non uniformemente distribuite nei cordoni stessi.

Notevoli intrecci si trovano intorno ai vasi trabecolari, intorno alle vene, alle arterie pulpari e alle arterie con guaina di Schweigger-Seidel.

A carico della *milza* risultano dunque tre fatti, precipuamente, dall'esame istologico:

la rarefazione degli elementi linfatici nella zona specialmente centrale dei follicoli, e una necrosi degli elementi del reticolo;

una invasione dei cordoni di Billroth da parte dei globuli rossi, senza che si notino segni di fagocitosi (e, in alcuni tratti, l'atrofia dei cordoni con ectasia dei seni, onde il costituirsi di formazioni pseudoangiomatose);

la persistenza del reticolo fibrillare nella sua integrità.

Ghiandola linfatica inguinale. — Si nota una necrosi del reticolo-endotelio dei follicoli, più o meno estesa.

L'alterazione del reticolo endotelio è considerevolissima nelle glandole.

È degno di nota il fatto che nelle vene della capsula si osserva un accumulo di linfociti considerevolissimo.

L'alterazione che più interessa è la necrosi dei follicoli, dei quali sono conservati soltanto pochi linfociti, con nucleo picnotico, disordinati.

Nei cordoni midollari i linfociti sono anche scarsi, gli elementi del reticolo rigonfi.

Le vene sono turgide di sangue per iperemia intensa.

Ghiandola linfatica portale. — Necrosi estesa con reperti analoghi a quelli del reticolo e dell'apparecchio linfatico della ghiandola inguinale.

Nei preparati con il metodo di Bielschowski il reticolo risulta scarsamente rappresentato sia nella sostanza corticale che nella sostanza midollare.

È bene evidente nei seni midollari sotto forma di finissime fibrille, più vicine a quelle della milza che a quelle del fegato.

Il reperto più saliente nelle *ghiandole linfatiche* è dunque la necrosi del reticolo endotelio nella parte centrale dei follicoli.

Miocardio. — Si notano isole di frammentazione nella muscolatura della parete del ventricolo sinistro.

Timo. — Numerosi corpuscoli di Hassal calcificati. La calcificazione è molto più estesa dell'ordinario.

La formazione di connettivo tra i lobuli è così estesa da avvicinare la figura istologica a quella caratteristica dell'involuzione spontanea, più accentuata che in condizioni ordinarie.

Polmone. — Focolai di broncopolmonite emorragica.

Nulla di notevole all'esame di un preparato di cervello.

Il reperto istologico del fegato conferma il forte grado di atrofia al quale era andato incontro, in questo caso, l'organo in parola, pur in un così breve lasso di tempo (almeno della malattia apparente).

Tale reperto, che credo, peraltro, abbastanza frequente nei casi, con decorso acuto, dell'atrofia del fegato, richiama alla mente l'asserzione enunciata, affatto recentemente, dal Löffler (di Berlino), al congresso dei patologi tedeschi, tenutosi a Vienna nell'aprile di quest'anno (1929). Egli afferma cioè, quale deduzione fatta dallo studio di tre casi detti precoci di atrofia del fegato (venuti cioè a morte in uno, due, tre giorni), che « la estensione del processo che porta all'atrofia e scomparsa del parenchima non progredisce nel fegato, ma è tale quale si manifesta fin dal principio ».

Si può accedere, forse, a tale concetto per i casi che si svolgono — appunto come quello qui studiato e quelli dell'A. — in modo acutissimo.

Ma a me sembra che, oggi, in ispecie, che è stabilita e accettata (sopratutto per il recente contributo di Seyfarth) la esistenza di casi di atrofia del fegato con decorso subacuto, subcronico e cronico, non si possa escludere che, in questi casi ad andamento prolungato, i processi di degenerazione e rigenerazione, come nel tempo, così possano svolgersi successivamente anche nello spazio, cioè estendendosi a parti dell'organo, integre in primo tempo.

Sono notevoli i tentativi di rigenerazione che ho constatato, vivacissimi, tra i residui di parenchima epatico. La presenza di gemme sinciziali, provenienti da cellule epatiche preesistenti e rigenerate, e la neoformazione per rigenerazione di vasi biliari, sembra dimostrare che *tutti e due i tipi di rigenerazione del fegato sono possibili.* Tale duplice maniera di rigenerazione delle cellule epatiche, nell'atrofia del fegato, è sostenuta anche da Seyfarth (1921).

Si esprime invece in senso contrario, alla derivazione di neo-cellule epatiche da « proliferazioni di dotti biliari », il Willer, in un lavoro recentissimo (1929). Egli pensa di aver dimostrato, nel caso a lui capitato all'osservazione (di una speciale cirrosi del fegato, probabilmente colpita in via di guarigione), che le cosidette « proliferazioni di dotti biliari » provengano, e da dotti biliari preesistenti, e da cellule epatiche residue. La maggiore obbiezione, alla genesi di cellule epatiche rigenerate da dotti biliari neoformati, sembra, al Willer, quella della ontogenesi. Però, in tema di fe-

nomeni connessi con capacità reintegrative dell'organismo in genere, tale argomento viene a perdere, forse, molto del suo valore.

Nei preparati allestiti con il metodo di Bielschowski, il *reticolo fibrillare* (fibre a graticcio, pel fegato) *si presenta molto ben conservato* sulla parete della rete venosa mirabile, dando luogo anche qui, per l'atrofia delle cellule epatiche interposte, a formazioni pseudoangiomatose.

La relativa integrità del sistema vascolare e dei suoi elementi di sostegno può concorrere a dare un fondamento anatomico, — insieme alla proprietà insita al tessuto, — alla caratteristica, così spiccata nel fegato, dei tentativi di rigenerazione, quali si avverano anche nell'atrofia acuta di esso

***

Ma i rilievi che a me preme di porre nella maggiore evidenza in questo caso, sono quelli risultati dallo studio istologico dei reni.

Mentre si sarebbe pensato, per una tinta itterica diffusa dell'organo, di riscontrare il reperto di una imbibizione biliare, diffusa, o in granuli, degli epiteli renali, questa, o manca per estesi tratti, o è solo presente e scarsa, in altri tratti.

Colpiscono invece due fatti: le *necrosi estese*, e la *estesa deposizione di grasso*, che si colora in arancione col Sudan, in tutto il sistema dei tubuli contorti e delle anse di Henle, prevalentemente; inoltre si trova il grasso in qualche cellula isolata dei tubuli retti, e, in forma di finissimi granuli, in corrispondenza dei glomeruli.

Assieme a questi due reperti vanno notati ancora:

1) la presenza in alcuni spazi capsulari di un *essudato albuminoso*, amorfo, che dallo spazio di Bowmann si vede continuarsi nel lume del tubulo contorto corrispondente, sebbene per breve tratto; commisto vi è talvolta qualche globulo rosso; notasi anche un aspetto rigonfio di alcune anse vascolari del glomerulo, con nuclei ben evidenti;

2) la esistenza, nettamente dimostrabile in alcuni glomeruli più adattati all'osservazione, di un *epitelio cubico alto* che sostituisce quello piatto, endoteliforme, del foglietto parietale della capsula di Bowmann, in corrispondenza di quello che può ben chiamarsi « *polo urinifero* » del glomerulo.

Si definisce così quella parte del glomerulo malpighiano che trovasi in continuazione con il colletto del tubulo contorto, che dal glomerulo stesso prende la sua origine. Tale formazione è particolarmente evidente nei reni di questi soggetti, appunto per l'avvenuta ipertrofia dell'epitelio suddetto, che permette, al taglio, di ravvisarne perfettamente la continuazione con l'epitelio di rivestimento del tratto inizialissimo del tubulo contorto.

Tale alterazione dell'epitelio della capsula di Bowmann fu rilevata da Fahr nel diabete, e nell'atrofia acuta, e riscontrata da Mayer e da altri, ed è in questo caso confermata.

L'altezza assunta da tale epitelio non è proporzionale con il contenuto di grasso in esso riscontrabile, come rilevò anche il Mayer.

Ma il rilievo che maggiormente colpisce nel mio caso — come in altri, descritti dagli AA. — è quello della estesa distribuzione del grasso in tutto l'organo: è cioè una distribuzione che possiamo dire « diffusa », per contrapporla a quella « a focolai »; e « regolare », secondo Aschoff (come fu

detto), in quanto il grasso trovasi sistematicamente distribuito nei tubuli contorti e nelle anse di Henle, nonchè in qualche cellula dei tubuli retti e, in scarsa misura, e in forma di gocce finissime, nei glomeruli di Malpighi.

È notato dagli AA. che il grado di contenuto di grasso nel rene, di soggetti morti per atrofia del fegato, può variare da caso a caso, in rapporto con il grado variabile di lipemia nei diversi casi (Fahr).

Negli epiteli alti dei tubuli contorti il grasso, in forma di fine gocciole, ha sede nella parte basale della cellula, non riuscendo per lo più a mascherare la presenza del nucleo, che, in molti tubuli, appare ben conservato.

Invece nelle cellule più piccole delle anse di Henle il grasso occupa tutta la cellula, e talvolta sembra spostare da un lato il nucleo, così da ridurlo alla figura di una sottile semiluna.

Nelle cellule di alcuni tubuli retti, che isolatamente possono trovarsi riempite di grasso, questo occupa diffusamente la cellula in forma di gocciole minute, tra le quali si scorge per lo più il nucleo, al centro della cellula stessa.

Negli interstizi, o non si trovò grasso, o in misura trascurabile, in qualche tratto; assente nelle pareti dei vasi.

La distribuzione dunque del grasso rilevata nel caso da me studiato corrisponde a quella elencata nel primo gruppo, tra quelli stabiliti da Lubarsch (Trattato, vol. 6, p. I, pag. 529), e cioè di una « deposizione approssimativamente uniforme di grassi neutri, e colesterinici, negli epiteli dei tubuli contorti e retti, associata a deposizione di acidi grassi prevalentemente nei tubuli retti della sostanza midollare, rimanendo libere tutte le altre parti del rene ».

Lo stesso Lubarsch, infatti, elenca in questa rubrica il rene nel diabete, nella atrofia acuta, il rene da fosforo, da avvelenamento da funghi, ecc.

Il rene si comporterebbe passivamente di fronte al grasso, non presenta fenomeni reattivi; e poichè anche i disturbi funzionali sarebbero scarsi e non costanti, Lubarsch rigetta il concetto di « nefrosi lipemica » di Fahr, e propone la denominazione di « deposizione ematogena di grassi negli epiteli dei tubuli renali », dato anche che il concetto di « immagazzinamento » non è forse appropriato a tutti i casi.

La presenza di gocciole di grasso colorate in rosso-arancione col Sudan risulta in modo così evidente nel rene in istudio, da non poter dubitare appartenere il grasso, almeno prevalentemente, alla categoria dei grassi neutri.

Perciò non mi indugio sul quesito della intima natura di esso, anche perchè non ebbi occasione di praticare altri metodi di ricerca e di colorazione. Ricordo peraltro, che, quasi concordemente: è stata esclusa (col microscopio polarizzatore), in questi reni, la presenza di grassi birifrangenti; che la colorazione col solfato di Nilblau non ha dato risultati concordanti in tutto, in quanto, per esempio, mentre il Landau vorrebbe dedurre dalla diversa reazione microchimica riscontrata, da una parte nei tubuli contorti, e dall'altra nelle anse fino ai tubuli collettori, quasi un mezzo di rappresentazione « elettiva » tra parte secernente e parte riassorbente dei reni; il Mayer si accorda con Landau nel ritenere che (a desumerlo dalla reazione col Nilblau, che dà un colorito rosa-rosso) nei tubuli contorti si abbiano soltanto gocciole di grassi neutri, ma si differenzia da Landau sostenendo

che le altre porzioni del sistema canalicolare contengano, insieme ad acidi grassi, grassi neutri (1) (cioè una miscela di grassi, anzichè soltanto acidi grassi); infine, come risulta dalle ricerche della Petri, gli altri metodi di ricerca (di Ciaccio, di Smith-Dietrich e di Fischler) hanno dato, nel rene dell'atrofia del fegato, risultati nulli o scarsissimi.

E vengo al reperto che si riferisce ai costituenti in proprio degli elementi cellulari, cioè al comportamento del protoplasma e del nucleo dell'epitelio dei tubuli renali.

Dall'esame accurato dei preparati microscopici risulta, nel mio caso (come in quelli di molti autori che pur ammettono lesioni concomitanti del rene), come sia manifesta la integrità dei nuclei così dei tubuli contorti, come degli altri segmenti, per regioni estesissime. Integrità manifesta così per la colorabilità normale della cromatina nucleare, come per la struttura e conformazione del nucleo, anche in cellule (e sono numerosissime) riccamente provviste di gocciole di grasso.

Però, accanto a *tubuli* (specie contorti di primo ordine) *con contenuto di grasso e nuclei ben conservati*, risaltano, *per tratti* più o meno ampi, *altri tubuli con nuclei scomparsi*, o appena tinti dall'ematossilina, in cellule pure abbondantemente provviste di gocciole di grasso: queste ultime con le stesse disposizioni e configurazioni che nelle cellule di tubuli finitimi, con i nuclei perfettamente conservati.

Mi sembra che tale contiguità di tubuli con nuclei conservati ed altri con nuclei scomparsi possa valere, a fare escludere il dubbio che si trattasse di fenomeni postmortali. Tanto più che l'autopsia, se pure dopo 24 ore, fu eseguita nel mese di febbraio (di un inverno particolarmente rigido).

La necrosi così osservata colpiva tanto i tubuli contorti quanto le anse di Henle, risparmiando completamente i tubuli retti.

Le cellule dei tubuli si presentavano per lo più rigonfie, e con aspetto torbido del protoplasma. Inoltre in alcune cellule erano evidenti fenomeni di frammentazione nucleare (carioressi), che insieme a fatti di picnosi, e di scomparsa del nucleo (descritti nel reperto dell'esame istologico) avvalorano il concetto di necrosi per fenomeni avvenuti in vita.

Per quanto Fahr ne metta in dubbio l'interpretazione data, va ricordato che il Kaufmann descrive, appunto nel rene del diabete, reperti somiglianti. E qui mi sovviene, anche, delle « necrosi dell'epitelio a focolai », descritte da Ebstein nel diabete, nettamente ripudiate da Fahr ritenendole, questi, espressione di fenomeni postmortali di autolisi, che nei reni diabetici avverrebbero anche più rapidamente che in altre condizioni. Invece Mayer osserva per il rene nell'atrofia del fegato, che la scomparsa della tingibilità nucleare (che anche egli ritiene però di natura cadaverica) non avviene più rapidamente di quanto si è abituati a vedere, in genere, nei reni.

La questione è certamente controversa (2), e, per quanto si possa pen-

---

(1) Va notato, del resto, come, recentemente (1919), Escher abbia sostenuto la non specificità della reazione col solfato di Nilblau. (Cfr. anche il lavoro critico, successivo a quello di Escher, di Boeminghaus sul valore del metodo al Nilblau).

(2) In un campo diverso, per quanto assai esplorato, basti ricordare le divergenze che esistono nell'interpretazione circa il meccanismo con cui si stabiliscono le necrosi degli epiteli renali, da sublimato: AA. italiani, quali Sisto e De Vecchi pensano che esse siano da riferirsi all'azione esercitata dal veleno direttamente « sopra gli elementi tubulari che sono deputati alla sua eliminazione ». (De Vecchi, 1928).

sare che, a dirimerla, occorrano sempre nuove osservazioni di materiale sezionato il più precocemente *post-mortem*, va rilevato come, autori sperimentati, quali il Versé, abbiano ammessa la esistenza di tali necrosi dell'epitelio dei tubuli contorti, per alcuni dei casi osservati, personalmente, di atrofia acuta del fegato.

Ciò fa pensare come, anche nell'interpretazione di tale reperto, si debba forse ritenere che esso non sia necessariamente costante, ma anzi variabile, a seconda della intensità e della specie del veleno operante, a seconda della durata della malattia e delle condizioni in cui si trova il soggetto, al momento che dalla malattia è stato colpito. Tali condizioni di fatto, sono prese in considerazione anche dalla Petri, nel lavoro citato, condotto sotto la guida di L. Pick, per darsi ragione delle diversità di reperto, non qualitative — secondo l'autrice — ma di estensione e di intensità, rilevabili in uno stesso gruppo di casi. (Essa ebbe a studiare cinque casi di avvelenamento da fosforo, in prigionieri russi, sezionati da Pick, i quali avevano mangiato, per errore, credendola condimento da spalmare sul pane, della pasta con fosforo per i topi, abbandonata, in un angolo, di una baracca di legno, fuori uso; studiò, inoltre, il reperto microscopico di tre casi di atrofia acuta del fegato, che mise in raffronto con i primi, per concludere — come già fece l'Hulst, da un punto di vista medico-legale — che non si trovano differenze anatomiche essenziali, macro- e microscopiche, tra atrofia giallo-acuta e avvelenamento da fosforo).

La variabilità degli effetti in rapporto alla specie del veleno, alla somministrazione di esso (cioè in maniera acuta o cronica), e allo stato in cui si trova il soggetto nel quale il veleno viene introdotto, è dimostrata anche sperimentalmente. Basti, per es., citare a questo proposito le limpide esperienze istituite, sotto la direzione del prof. Dionisi, dall'Albano, con pulegone (olio etereo di menta puleggia) e rispettivamente con fosforo, in animali a dieta normale e in animali digiunanti.

Senza riassumere tutti i risultati, va ricordato come il pulegone, in animali tenuti a dieta, fino a perdere un terzo del peso iniziale, e poscia avvelenati cronicamente, determina una degenerazione grassa degli organi, più grave di quanto non faccia il fosforo in analoghe condizioni e in soluzione oleosa. Col pulegone — che permette un avvelenamento cronico di più lunga durata che il fosforo — si è trovato che, essendo stati tenuti lungamente gli animali a digiuno, non si riscontra in essi grasso nei depositi del corpo, mentre invece è manifesta una grave degenerazione grassa degli organi parenchimatosi, e specialmente del fegato.

***

Il concetto di intossicazione generale, per l'atrofia acuta del fegato, ricorre continuamente, e in lavori anche recentissimi. Lo stesso Versé — nel lavoro già citato più volte — mette a raffronto le necrosi, da lui riscontrate, in alcuni casi di atrofia del fegato, a carico dell'epitelio dei tubuli contorti, con altre lesioni trovate negli stessi soggetti, e che dànno indizio di un'azione tossica generale: cioè con la degenerazione grassa frequente nel miocardio, e con quella che si trova, meno frequentemente, nella muscolatura scheletrica, ma che in qualche caso l'A. ha visto aggravarsi fino alla distruzione cerea, con rottura della fibra muscolare. E conchiude: « che il

fegato sia l'organo più danneggiato nell'atrofia acuta è facilmente comprensibile, ammessa la via di diffusione del principio tossico dall'intestino, attraverso la vena porta; ma ciò non deve autorizzare a trascurare le alterazioni dei rimanenti organi ».

A favore della rappresentazione che nell'atrofia del fegato la « noxe » attacchi contemporaneamente più organi, e che, inoltre, le lesioni in essi indotte si influenzino reciprocamente, si pongono il Minkowski (già citato nell'introduzione del lavoro) e, sembra, anche lo Eppinger (nel capitolo sulle malattie del fegato, scritto per il trattato di Kraus e Brugsch, e nel suo libro sulle malattie epato-lienali), quando si ricordi la parte che questo autore assegna alla milza, al pancreas, alla tiroide, nel determinismo della fisionomia anatomica della malattia.

Tra queste alterazioni, mi piace rilevare quelle che l'A. descrive nel pancreas, come: necrosi, piccole, disseminate anche nell'interno dell'organo, e che all'A. ricordano quelle del fegato, appunto per essere parziali, con scomparsa del nucleo e con gli altri caratteri a queste peculiari. Lo Eppinger si pone, anche, l'obbiezione di possibili scambi con alterazioni post-mortali; ma tenderebbe ad escluderle, per i segni surriferiti e, talora, per quelli di una, constatata, incipiente, rigenerazione e infiammazione reattiva.

Citando qui le alterazioni anatomiche, elencate da Eppinger nell'atrofia del fegato, non si può a meno di segnalare con sorpresa come questo A. (1923), tra gli organi lesi, non noveri affatto il rene, neppure nella sua manifestazione costante, e già ben conosciuta almeno dalla nota di Landau (1914), della notevole presenza di grasso, specie negli epiteli dei tubuli contorti.

***

Per quanto contrastato, il reperto della necrosi degli epiteli renali mi sembra che possa valere a rendersi conto, in alcuni casi più gravi, del reperto urinario.

Tale reperto, in realtà, appare poco approfondito nello studio della letteratura: forse in rapporto alla rapidità di decorso della malattia, e alle condizioni gravi del soggetto colpito, che rendono assai difficili prove del ricambio (Umber). Peraltro, la conoscenza oggi accertata di casi a decorso subacuto ecc. permetterà, in questi, uno studio più completo.

Si trova spesso registrata una scarsa quantità di orina (che Eppinger mette in conto alla diminuita introduzione di bevande), quantità sempre scarse di albumina, e scarse masse ricordanti i cilindri granulosi. A questo proposito, mi sembra degna di interesse una osservazione di uno studioso italiano, l'Antonelli, il quale, nella clinica diretta dal prof. A. Zeri, avrebbe constatato, in un caso di atrofia del fegato seguita in periodo secondario della sifilide (è accettata da tutti l'esistenza di casi genuini dell'atrofia acuta del fegato in rapporto con la lues), che il reperto urinario, il quale nel centrifugato dava, « nei primi giorni della degenza, una certa quantità di cilindri renali; nell'ultima fase della malattia invece — quando doveva suppporsi che il parenchima renale fosse maggiormente offeso — i cilindri non si potettero più dimostrare ». E poichè all'autopsia (esame microscopico del rene) l'A. rileva di aver riscontrato un avanzato disfacimento granulare, e completa necrosi con scomparsa dei nuclei negli epiteli dei tubuli contorti,

insieme a degenerazione grassa (oltre ad altre lesioni di minor conto a carico dei tubuli retti e dei glomeruli) egli pensa di poter concludere — raffrontando il reperto anatomico con quello clinico urinario — che « per la formazione dei cilindri ialini e granulosi sia necessario che gli epiteli conservino un certo grado di vitalità ». « La scarsezza, poi, o l'assenza di albuminuria trova il suo equivalente anatomico nella relativa integrità dei glomeruli malpighiani ».

Lo studio più completo, ora invocato, della funzionalità renale nell'atrofia del fegato (nei casi in cui sia possibile) dirà quale significato debba attribuirsi, specie nei casi con « piega deleteria », ai reperti microscopici surrilevati nel rene, in accordo con una partecipazione dell'organo in parola, già preconizzata (anche recentemente da Kraus: 1921) da clinici illustri.

Prima di abbandonare il commento del reperto istologico dei reni, noto, ancora, la constatazione fatta della *notevole ripienezza di sangue, specie della sostanza midollare dei reni;* l'assenza di lesioni in proprio dei glomeruli, se se ne eccettui la lieve « spolveratura » di finissime gocciole di grasso, con sede difficilmente interpretabile; l'assenza di infiltrati parvicellulari negli interstizi, a differenza che nel morbo di Weil (L. Pick e altri).



Le necrosi descritte nel rene trovano riscontro, nel caso studiato, nelle *lesioni a carattere necrobiotico* (certamente abbisognevoli di nuovi accertamenti, in casi che capitassero ulteriormente all'osservazione) constatate *nelle parti centrali dei follicoli*, così della milza, come delle ghiandole linfatiche esaminate (dell'ilo del fegato, e inguinale).

È notissima, oggi, la vivace capacità di reazione assegnata ai cosidetti centri germinativi (o noduli secondari), pei quali Hellmann e Heiberg hanno creato, anzi, il nome di « Reaktionszentren ». Aschoff, in una rivista sugli organi linfatici, fa osservare che la esperienza anatomo (isto-) patologica aveva già da lungo tempo dimostrato che i centri germinativi sono formazioni particolarmente reattive, e « qui basta ricordare — scrive l'A. tedesco, con compiacenza grande di noi italiani — i lavori degli italiani (Bizzozzero e Barbacci) ». Aschoff pensa, però, che ai cosiddetti centri germinativi debba anche essere conservata la funzione di riproduttori di linfociti, oltre alle altre funzioni: ammette cioè che i centri germinativi siano, anche, centri di reazione: « essi sono da considerarsi come luoghi di fissazione dei veleni che circolano nell'organismo; elaborano tali veleni, e perciò si ha una estesa distruzione delle cellule di detti centri » (pag. 5, *loc. cit.*). L'affinità di alcuni veleni per tali elementi cellulari è stata dimostrata anche sperimentalmente dalle moderne e brillanti ricerche di Wätjen, per l'arsenico. (Cfr., pure, i risultati ottenuti dal Guccione, in un lavoro condotto in questo Istituto, sotto la direzione del Dionisi, circa il comportamento del sistema reticolo-endoteliale in varie tossicosi sperimentali).

Mi sembra che il reperto rilevato, in questo caso di atrofia del fegato, non possa destare eccessiva sorpresa o maraviglia, quando ancora una volta si consideri la natura di auto (o etero-) intossicazione generale della malattia in parola.

***

Da ultimo, per quanto riguarda le alterazioni rinvenute nella miiza. è nota l'importanza assegnata a quest'organo (Eppinger) nell'atrofia del fegato, attribuendo ad esso un'azione di rinforzo nei processi di autolisi. Difatti, secondo le ricerche di Pick e Hashimoto, risulta che negli animali smilzati non si verifica più il processo autolitico del fegato, che è facile provocare in animali interi, con iniezioni di piccole quantità di siero di cavallo (in cavie). Detti AA. hanno notato, come conseguenza di tale trattamento, un aumento del processo di demolizione nel fegato, desumendolo dalla aumentata quantità, repertata in quest'organo, di azoto incoagulabile.

Non è agevole pensare in quale maniera l'asportazione della milza possa riuscire talora efficace, per quanto raramente, nell'atrofia del fegato (1). Ma è lecito supporre che la diminuzione di autolisi del fegato costituisca una delle condizioni per l'arresto del processo atrofico, che si verifica d'altronde, come è risaputo, anche in altre condizioni morbose (malattia di Banti, cirrosi del fegato).

Che la milza sia influenzata dalla « noxe », è dimostrato, nel caso da me studiato, oltrechè dal disturbo di circolo, dalla necrosi caratteristica dei follicoli, somigliante a quella che si ha per la tossina difterica.

***

In conclusione, dallo studio fatto, e che si riferisce particolarmente al comportamento dei reni nell'atrofia del fegato, risulta:

a) che a carico dei reni, nell'atrofia del fegato, si trova una intensa deposizione di grasso, forse da interpretare come da immagazzinamento, ammettendo lo stato lipemico;

b) ammettendo una degenerazione dell'epitelio, la questione dell'origine del grasso in esso riscontrato, rimane indecisa, come è noto, circa la natura infiltrativa di esso; si può anche pensare che si associ ad essa un processo di fanerosi del grasso (Kraus, Dietrich e altri).

L'accumulo del grasso in granuli, per lo più fini, ha l'aspetto che caratterizza la degenerazione grassa: tale interpretazione trova anche sostegno nei processi di degenerazione del citoplasma e del nucleo, riscontrati in ispecie negli epiteli dei tubuli contorti; infatti si trovano segni di smescolamento della massa citoplasmatica, e, in alcuni tratti, anche necrosi delle cellule. Su queste, anzi, credo opportuno di richiamare l'attenzione, interpretandole, nel caso in esame, come avvenute in vita, e non in rapporto con alterazioni postmortali.

Una alterazione necrobiotica simile, sarebbe quella che ho rilevata nelle ghiandole linfatiche esaminate, a carico degli elementi delle parti centrali dei follicoli linfatici; lesione analoga all'altra, riscontrata nella milza;

c) la localizzazione della necrosi nel rene, prevalentemente a isole, negli epiteli dei tubuli contorti, fa pensare a un suo rapporto diretto con la eliminazione di veleni nell'atrofia del fegato.

---

(1) Herfarth (della Clinica Chirurgica di Breslavia) riferisce di due casi di atrofia acuta del fegato, in ragazzi di 6 e 8 anni, operati di splenectomia, entrambi seguiti però da morte, poco dopo l'operazione, « come nella maggior parte dei casi del genere » (scrive l'Autore).

La predilezione per i canalicoli contorti corrisponde ai dati sperimentali, stabiliti specialmente da Suzuki; e ciò, così per i processi degenerativi, come per quelli necrotici.

I diversi veleni adoperati nelle esperienze, da detto autore, e da altri, avrebbero un punto di attacco un po' diverso (cfr. Fahr nel Trattato di Henke e Lubarsch, pag. 212 del vol. 6°, p. I) come si nota per l'uranio, il sublimato, e il cromo, ma sempre in sezioni differenti dei tubuli contorti.

Per quanto riguarda l'aspetto istologico dei processi necrobiotici descritti nel rene, mi sembra assai interessante mentovare la constatazione fatta di una certa variabilità di detto aspetto, per esempio nell'avvelenamento da uranio. Scrive il Suzuki: « le cellule presentano tutte le forme di passaggio tra una necrosi stabilitasi, apparentemente in modo acutissimo, con precipitazione del protoplasma e contemporanea dissoluzione del nucleo, e un rigonfiamento edematoso-infiammatorio semplice delle cellule, con nucleo ben conservato, ma con forte produzione di gocciole nel protoplasma ».

Questi aspetti possono rendere conto di quelli qui osservati nel rene dell'atrofia del fegato.

La « noxe », in altri termini, sarebbe capace di indurre (nei casi più gravi), alterazioni necrotiche degli epiteli, e, nel tempo stesso, alterazioni del ricambio che conducano allo smescolamento e alla degenerazione grassa; venendo poi, forse, il grasso eliminato attraverso i reni;

d) tutte le considerazioni suesposte mi inducono a non considerare il processo come « nefrotico ».

Vi si oppongono argomenti d'indole clinica e di natura anatomica.

Non si riscontra, nelle urine di tali soggetti, albumina in considerevoli quantità, anzi solo in tracce; non si sono mai osservati edemi (conferma anche da parte di Mayer, nelle sue recenti osservazioni); il peso specifico dell'orina è basso; il decorso della malattia o è rapidamente mortale (sia pure per l'insufficienza, prevalentemente, del fegato), o, in casi di sopravvivenza, non vengono accusati ulteriori segni di sofferenza da parte del rene.

Anatomicamente non si riscontra il deposito di sostanze lipoidi birifrangenti, in prevalenza, come nelle nefrosi genuine, mentre i due fatti che caratterizzano la nefropatia descritta sono: le alterazioni degenerative (fino a necrotiche), e la deposizione in tutto il sistema tubulare, ad eccezione dei collettori, di grassi prevalentemente monorifrangenti.

Essa dovrebbe dunque elencarsi tra le nefropatie che Fr. Müller chiama, molto semplicemente e chiaramente, « nefropatie tossiche ». Che se si potesse cogliere, di essa, l'evoluzione, in qualche caso che venisse a soggiacere per malattia intercorrente, in casi per esempio, di atrofia del fegato subacuta, potrebbe forse essere dato riscontrare quelle espressioni di rigenerazione degli epiteli, in forma di cellule basse, che sostituiscono quelle andate distrutte, come in altre nefropatie meglio note (per es., per avvelenamento da sublimato).

Dalla nefrosi in proprio, infine, il processo qui descritto sembra doversi tenere distinto, anche perchè in casi di atrofia del fegato, con decorso subacuto, subcronico e cronico, non sono mai stati avvistati — per quanto consta dalla letteratura — i segni di una nefrosi, che, se iniziata, probabil-

mente continuerebbe nel suo decorso, e dominerebbe anzi il quadro clinico, una volta superata la bufera della, anche relativa, insufficienza epatica.

Perciò, a sintetizzare le osservazioni fatte, potrebbe parlarsi, anzichè di nefrosi lipemica, di: *rene nell'atrofia del fegato*, intendendo una alterazione renale che può catalogarsi tra le nefrodistrofie da alterato ricambio, generale e locale.

RIASSUNTO.

L'avere riscontrato nello studio istologico del rene — in un caso di atrofia del fegato con decorso acutissimo, in un giovane soggetto — oltre a una estesa deposizione di grasso in tutto l'apparato secernente glomerulo-tubulare, i segni più marcati in alcuni tratti, meno in altri, di alterazioni degenerative e necrotiche degli epiteli dei tubuli contorti, con alterazioni citoplasmatiche e nucleari caratteristiche, accanto ad altri tubuli indenni, fa interpretare all'A. questi reperti come avvenuti in vita.

D'altra parte queste alterazioni degenerative e necrotiche, se possono rendere conto di alcuni reperti urinari riscontrati nell'atrofia del fegato, non giustificano, secondo l'A., l'ascrivere questa nefropatia tra le nefrosi propriamente dette, mancando, di queste, così i segni clinici, come quelli anatomici, e sopratutto il decorso della malattia.

Tanto più, poi, se si tenga conto delle lesioni, se pure limitate e circoscritte, messe in evidenza in taluni glomeruli renali (rigonfiamento delle anse vascolari, essudato albuminoso nello spazio capsulare, ecc.), che potrebbero rappresentare un tratto peculiare della nefropatia in parola (cfr. anche il lavoro di Bohnenkamp, sul concetto di nefrosi).

Così che il riscontrarsi associate nello stesso rene una estesissima deposizione di grasso neutro, alterazioni degenerative e necrotiche, e lesioni glomerulari, per quanto circoscritte, induce l'A. a considerare questa, che si riscontra in casi di atrofia del fegato, come una « nefropatia tossica *sui generis* », e ad elencarla tra le nefrodistrofie (Aschoff) da alterato ricambio generale e locale.

Per tali peculiari caratteri può riserbarsi ad essa la denominazione di: *rene nell'atrofia del fegato*.

Sembrano, anche, degne d'interesse le lesioni a carattere necrobiotico riscontrate dall'A. specie a carico degli elementi del reticolo-endotelio dei follicoli della milza, e di quello delle ghiandole linfatiche, e che sarebbero ugualmente espressione di un'azione tossica generale, esercitata dalla stessa « noxe » che è a base della malattia: atrofia acuta del fegato.

(Il lavoro fu consegnato alla Redazione nell'agosto 1929).

BIBLIOGRAFIA.

ALBANO G. La coltura med. moderna, 1922, vol. I, n. 11-12.
ANTONELLI G. *Ittero grave, ecc.* Rif. Med., vol. 26, 1910, n. 35.
ASCOFF. *Die lymphatischen Organe.* Beihfte z. Med. Klin., 1926, H. 1.
ID. *Das retikulo-endotheliale System.* Ergebn. d. inn. Med., etc., 1924, vol. 26.
ID. *Trattato di Anatomia Patologica*, 6ª ediz., 1923.
BARLOCCO. *Trattato di clinica delle malattie dei reni.* Un. Tip. E., Torino, 1927.
ID. *Ricerche cliniche sul ricambio intermedio nell'avvelenamento acuto da sublimato corrosivo.* Rif. Med., 1919, n. 40.

BETTI G. Cit. da F. MICHELI.
BIELING, ISAAC u. GOTTSCHALK. Klin. Woch., 1922, n. 31.
BOEMINGHAUS. Beitr. path. Anat., vol. 67.
BOHNENKAMP. *Zur Frage der Nephrosen.* Virch. Arch., 236, 1922.
CESARIS-DEMEL A. *Anatomia patologica dell'apparato uropoietico.* In: Trattato di FOÀ: Un. Tip. Ed., Torino, 1920.
ID. *Sulla rapida comparsa del grasso negli infarti renali.* R. Acc. delle Scienze, Torino, 1895.
DERMANN u. LEITES. *Studi morfologico-sperimentali sulla parte dei polmoni, del fegato e della milza nel ricambio dei grassi e dei lipoidi.* Virch. Arch., 268, 1928.
DIONISI ANTONIO. *Lezioni sulle « Malattie del fegato e della milza »* (raccolte dai dottori COPPO e ZAPPALÀ). Tip. lit. V. Ferri, Roma, 1928.
ID. *Nefropatie.* Ed. Socr. Bucciarelli, Roma.
DE VECCHI. *Il rene da sublimato.* Rassegna clin. scient. dell'Istituto biochimico italiano, 1928, n. 6.
EPPINGER. Capitolo: *Ittero,* nel Trattato di KRAUS e BRUGSCH, 1923.
ID. *Die hepato-lienalen Erkrank.*, 1920.
ERNST. In: KREHL-MARCHAND, 3 Bd., 1 Abt.
ESCHER. Schweiz. Korrespondenzblatt, 1919, n. 43.
ESPOSITO (della clinica di A. FERRATA). *Le Nefrosi,* Milano, Ist. Edit. Scient., 1929. (Pregevolissima monografia, con estesa bibliografia: il capitolo, che l'A. denomina della « nefrosi grassa », è, però, assai brevemente trattato).
FAHR. *Anatomia Patologica del « Morbus Brightii »*, nel *Trattato di Anatomia e Istologia patologica speciale,* di HENKE u. LUBARSCH, vol. 6°, p. I, 1925.
FEIGL. *Lipemia nell'atrofia del fegato.* Bioch. Zeitschr., vol. 86, 1918.
FEIGL u. LUCE. Ibid., vol. 79.
FERRACIÙ. *Ricerche sulla funzionalità del fegato e del rene in gravidanza.* Atti Soc. Ital. di ostetr. e gin., vol. 25, 1926.
FERRATA A. *Sulle nefrosi lipoidee.* Boll. Soc. med. chir. di Pavia, fasc. 5, 1925.
FISCHER W. Beitr. path. Anat., 49, 1910.
FRAENKEL EUG. Deut. med. Woch., 1920, n. 9, p. 225.
FRERICHS. Klinik der Leberkrankheiten. 1858.
FREUND u. RUPP. Arch. f. exp. path., vol. 99, p. 132.
GUCCIONE F. *Il sistema reticolo-endoteliale nelle tossicosi da fosforo, pulegone, arsenico negli animali interi e smilzati.* Haematologica, vol. 10, fasc. 1, 1929.
VON HANSEMANN. Virch. Arch., 148, 1897.
HANSER. Berl. klin. Woch., 1921, n. 34.
HEIBERG e HELLMANN. (I numerosi lavori, recentissimi, di questi due autori, sul valore dei centri germinativi dei follicoli linfatici, sono citati nella Bibliografia della Rivista critica di L. ASCHOFF sugli « organi linfatici » (v. ivi).
HERFARTH. Brun's Beitr. z. klin. Chir., 128, p. 284.
HERXHEIMER. *Nierenstudien.* Beitr. path. Anat., 64, 1918.
HERXHEIMER u. GERLACH. *Rapporti tra atrofia del fegato, sifilide e salvarsan, e contributo alla questione della rigenerazione delle cellule epatiche.* Beitr. path. Anat., 68, 1921.
HULST. Vrtljschr. f. gerichtl. Med., vol. 49.
ISAAC. *Sulla patologia del ricambio del fegato.* Berl. Klin. Woch., 1919, n. 40.
KAUFMANN. *Trattato di anatomia patologica,* ultima ediz.
KAWAMURA. *Cholestearinesterverfettung.* Jena, 1911, bei Fischer.
ID. Ibid., (nuove ricerche), 1927.
KIMURA. Beitr. path. Anat., 58.
KRAUS. *Ittero quale sintomo conduttore.* Berl. klin. Woch., 1921, n. 27.
LANDAU. D. Arch. f. klin. Med., 115, 1914.
LICHTWITZ. *Die praxis der Nierenkrankheiten.* Berlin, 1925.
LÖFFLER. Verh. d. Deut. path. Ges., 24 Tag., Berlin, 1929.
LUBARSCH. *Trattato di Anatomia patologica,* insieme a HENKE, vol. 6°, p. I.
MAYER EDM. Virch. Arch., 236, 1922.
MICHELI FERD. *Lez. di clinica medica.* Torino, 1927.
MINKOWSKI. *Malattie del fegato,* nel: *Trattato di* v. MERING-KREHL, 1921.
MÜLLER FR. *Malattie dei reni.* Ibid.

MUNK. *Pathol. u. klinik der Nephrosen*, 1918, Urban u. Schwarzenberg.
PATERNI. *Emoglobinuria nei malarici*. Policlinico, Sez. med., 1923, fasc. 11.
PETRI ELSE. Frkf. Zschr. f. Pathol., 25, 1921.
PICK L. *Ueber die Pathologie der Weilschen Krankheit*. Stockholm, 1920.
PICK u. HASHIMOTO. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. 76.
RISAK E. *Casistica per l'atrofia del fegato*. Virch. Arch , 245, 1923.
ROSENTHAL F. *Orientamenti e problemi concernenti l'ittero*. Brugsch's Ergebn. d. ges. Med., vol. 6°, 1925.
SEYFARTH. Verh. d. Deut. path. Ges., 18 Tag., 1921.
SISTO. *Ricerche sperimentali sull'azione del sublimato sui reni*. R. Accad Med. di Torino, 1904.
SUZUKI. *Zur Morphologie der Nierensekretion*, 1912, bei Fischer, Jena.
UMBER. Berl. klin. Woch., 1920, n. 6.
ID *Malattie del fegato*, nel *Trattato di* MOHR e STAEHELIN.
VERSÉ. Berl. klin. Woch., 1920, n. 6.
VILLA. *Colesterinuria, colesterinemia e nefropatie*. Archivio di patologia e clinica medica, vol. 5, fasc. 4, 1926.
ZOIA. *Le itterizie*. Ibid., 1923, n. 2.
WAHL. *Le problème de la néphrose lipoïdique*. Paris, 1929, Doin, édit.
WÄTJEN. Virch. Arch., 256.
WILLER. Zbl. Path., 45, n. 10, 1929.
WOLFF. *Alterazioni istologiche dei reni nell'infezione difterica sperimentale dei ratti*. Virch. Arch., 238.

Roma, agosto 1929.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

(Cfr. la descrizione delle alterazioni renali, nel testo, a pagg. 274-275).

TAVOLA I

FIG. 1. — Quadro complessivo del rene, nel caso illustrato di atrofia acuta del fegato, con degenerazione grassa. (Colorazione sudan-emat.). Obb. 4, oc. 1 (Koristka).

FIG. 2 e 3. — Due tuboli contorti, l'uno accanto all'altro, per il confronto: ambedue con gocce di grasso negli epiteli; ma l'uno (fig. 2) con epiteli senza nuclei conservati; l'altro (fig. 3) con nuclei conservati. (Colorazione sudan-emat.). Obb. 7*, oc. 4 comp.

TAVOLA II.

FIG. 4. — Glomerulo renale e tuboli contorti circostanti, con numerose gocciole di grasso, a più forte ingrandimento. (Colorazione sudan-emat.). Obb. 7*, oc. 1.

FIG. 5. — Un glomerulo di Malpighi, per mostrare il farsi cubico alto dell'epitelio, specie del foglietto parietale, della capsula di Bowmann, in corrispondenza del « polo urinifero » del corpuscolo stesso. (Colorazione ematoss.-eosina). Obb. 7*, oc. 4 comp.

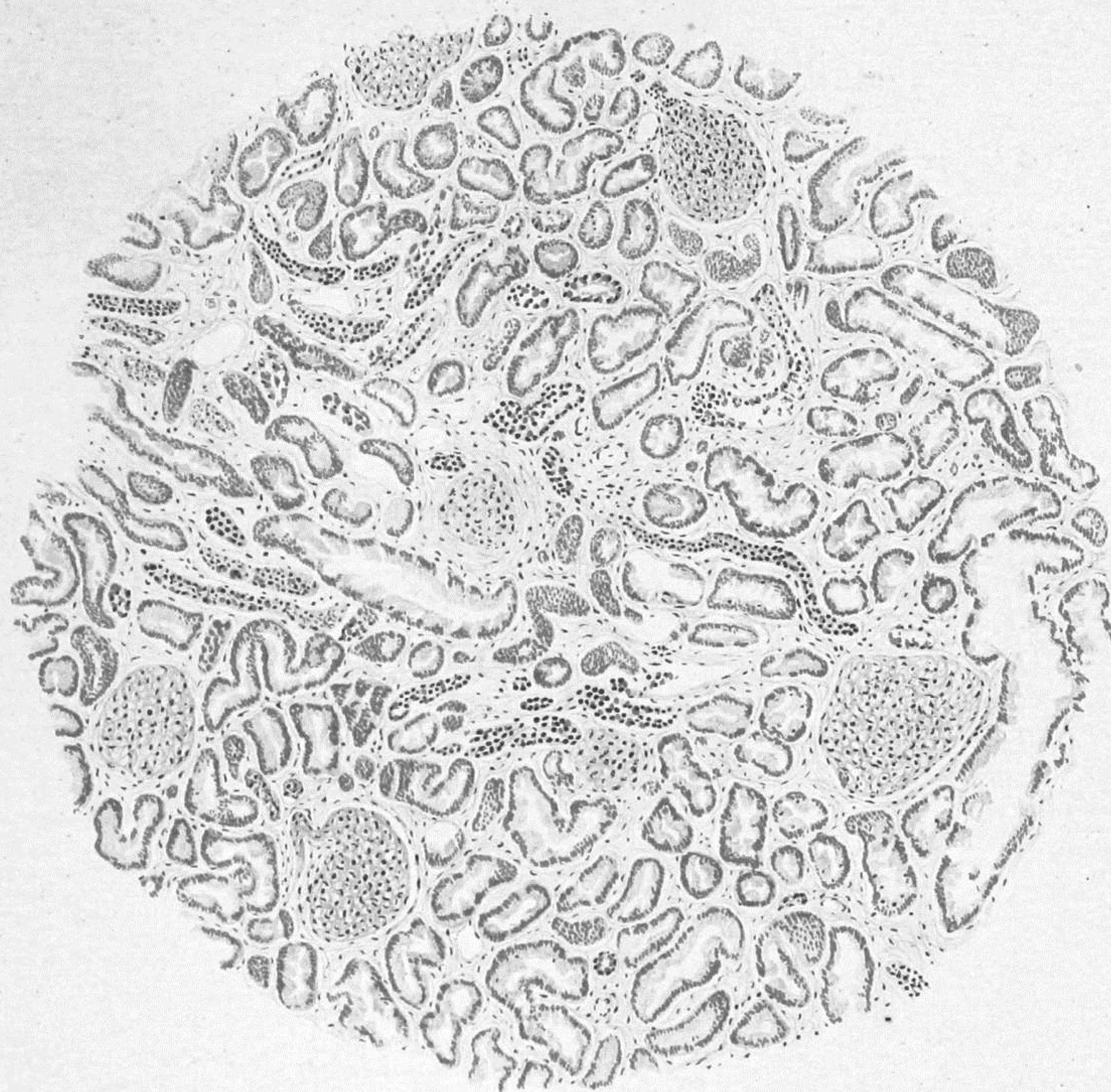


Fig. 1



Fig. 2

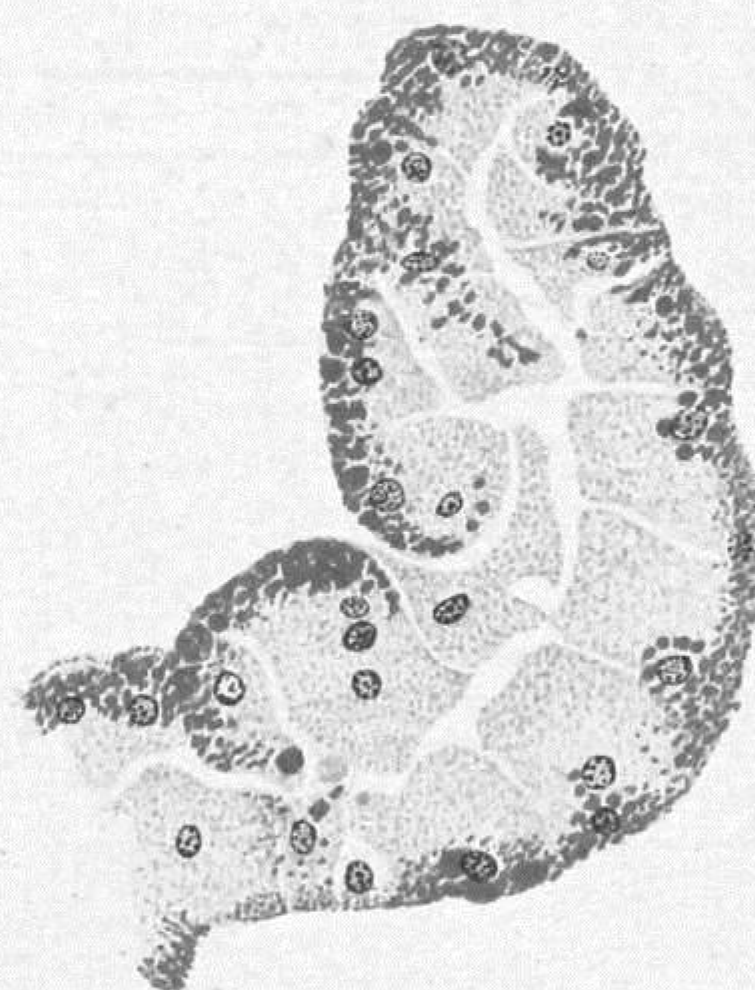


Fig. 3

Lit. Ruffoni di Berni e Pieroni - Firenze.

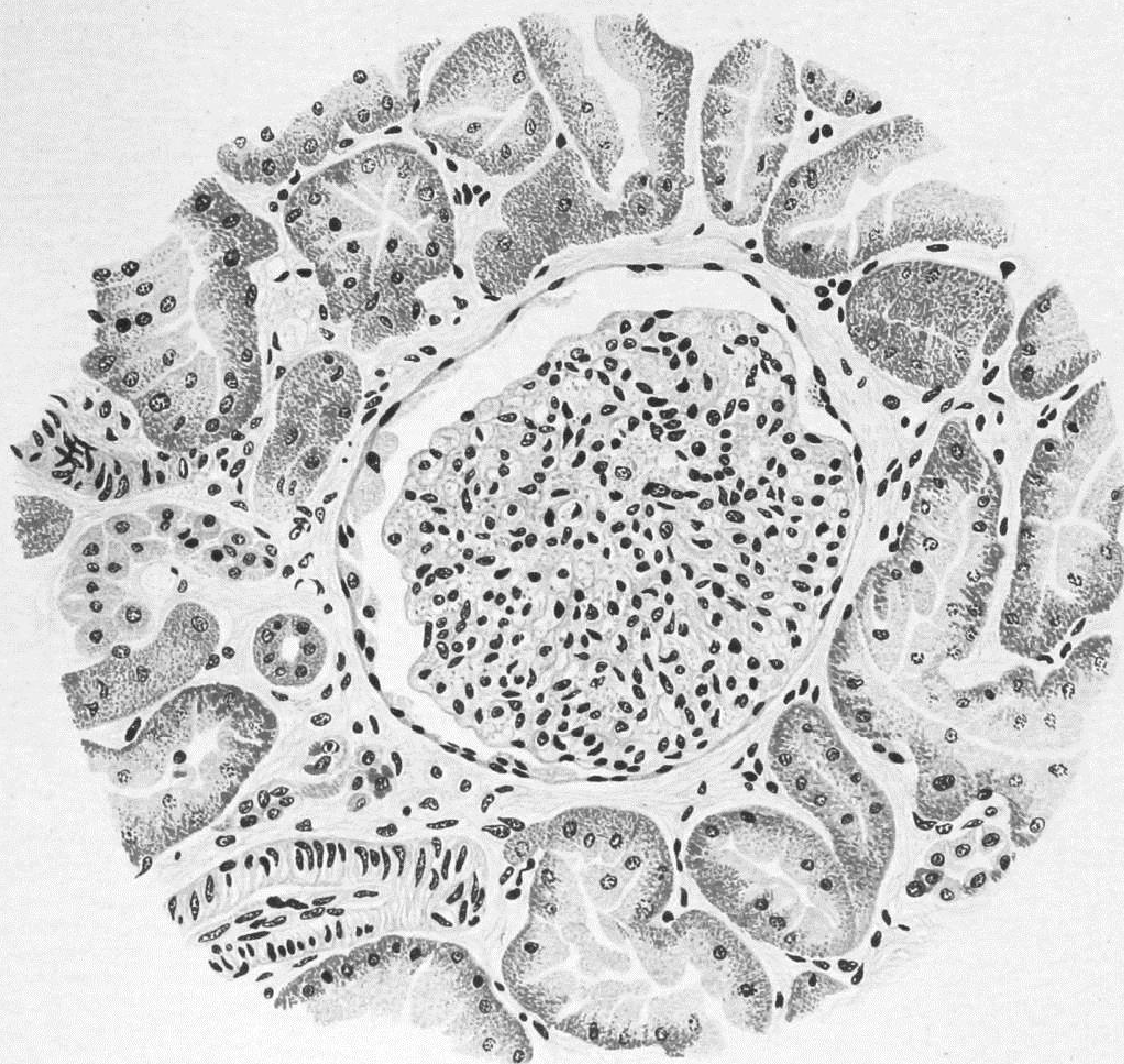


Fig. 4

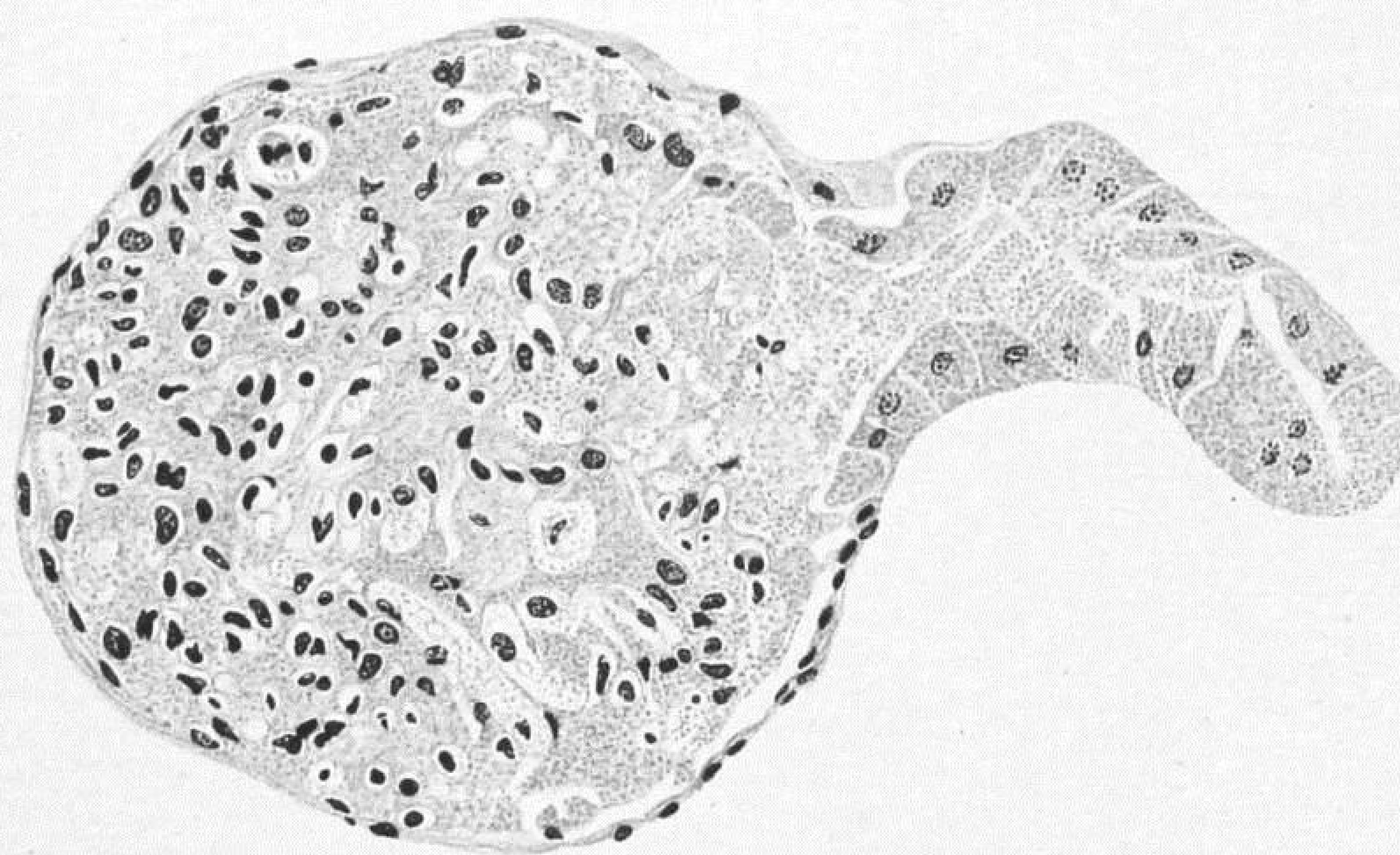
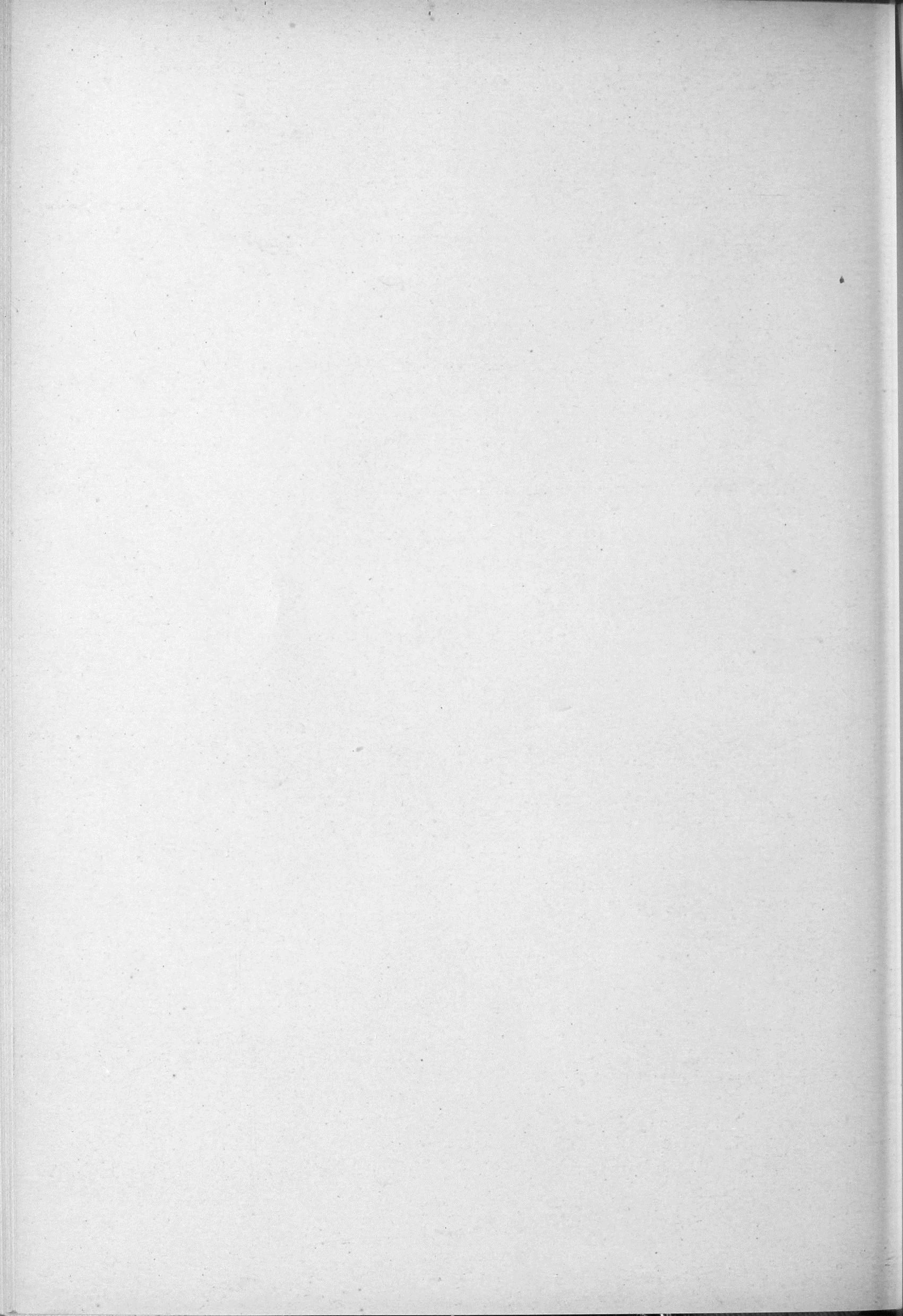


Fig. 5

Lit. Ruffoni di Berni e Pieroni-Firenze.



III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal Prof. V. ASCOLI

SULLE SECREZIONI PANCREATICHE

Nota II. — Le secrezioni pancreatiche dopo l'iniezione d'istamina (1).

Dott. R. CARUSI, assistente vol.

In questi ultimi tempi sono state fatte numerose ricerche per stabilire il comportamento della glicemia in seguito all'introduzione nell'organismo di derivati albuminoidei.

Per considerare la funzione secretoria del pancreas, noi abbiamo prescelto nelle nostre ricerche sperimentali l'istamina e il peptone, che sono derivati di albumose primarie e secondarie.

Sull'azione esercitata dall'istamina sulla secrezione gastrica, esiste una estesa letteratura; in questi ultimi tempi, per concorde parere, la prova istaminica è entrata nella pratica applicazione clinica, per svelare le alterazioni di secrezione gastrica, e specialmente per mettere in evidenza le achilie.

Di questa sostanza non riferiremo quanto è stato pubblicato, ma soltanto ciò che più interessa, ai fini delle nostre ricerche.

L'istamina è un amino-acido derivato dall'istidina; essa si trova presente nel nostro organismo, come un prodotto di decomposizione delle albumine, da parte di alcuni batteri.

L'istamina è stata isolata dapprima dalla mucosa intestinale da Abel e Kubota; più tardi lo stesso Abel la isolava anche da altri organi. Inoltre Abel e Geiliùng l'hanno potuta estrarre dal peptone in proporzione di mgr. 3 per ogni grammo di peptone; esiste quindi una certa affinità di azione tra questi due amino-acidi.

Il meccanismo con cui agisce l'istamina non è ancora completamente chiaro. Per spiegare l'azione che ha sulla secrezione gastrica, il Bottazzi

---

(1) Comunicazione fatta al XXXIV Congr. Medic. Int. Roma, ottobre 1928.

crede che essa agisca sulla muscolatura liscia dello stomaco, in quanto l'ipersecrezione istaminica è stata osservata anche in soggetti in cui non ancora s'era sviluppato il sistema nervoso vegetativo. Il Popielski e Quagliarello pensano che agisca sulle cellule della mucosa gastrica.

La maggior parte degli AA. però assegna all'istamina un'azione stimolante del sistema nervoso vegetativo, e secondo Rothlin e Gundlach, Barco, Monteleone, l'istamina agirebbe sullo stomaco eccitando le fibre del vago. Il Koskowski però ha potuto osservare che paralizzando il vago con iniezioni di atropina, non si modifica la ipersecrezione gastrica ottenuta con l'iniezione di istamina. Questa esperienza toglierebbe ogni valore all'azione parasimpatica dell'istamina.

Il Torchiani, basandosi sulle ricerche di Scimone e Spadolini, i quali hanno notato che lo stimolo vagale provoca un abbondante secreto gastrico, fluido e limpido, mentre lo stimolo simpatico agisce sulla qualità del secreto gastrico, pensa che l'istamina abbia un'azione vagotropa e simpaticotropa, e quindi debba ascriversi tra le sostanze anfotrope.

Il Gasbarrini e Flarer avevano potuto infatti constatare che l'istamina eccita la contrazione dei muscoli lisci, per inibizione del simpatico.

Carnot e Libert hanno notato che l'istamina aumenta la contrattilità dello stomaco; il Torchiani ha trovato un aumento del tono gastrico, ed il Berri e Maino, con ricerche radioscopiche, hanno osservato che l'istamina esercita un'influenza ora sul tono ora sulla peristalsi, azione variabile da soggetto a soggetto.

Molto importanti sono le ricerche di Dale, il quale ha dimostrato che l'iniezione d'istamina produce una eccitazione della muscolatura liscia specialmente interna, e bronchiale, con un quadro che si avvicina a quello dello shock anafilattico.

A carico dell'apparato circolatorio, l'istamina abbassa la pressione carotidea, dopo un breve periodo di elevazione; sui vasi agisce in una duplice maniera: con un'azione vasocostrittrice sulle piccole arterie, e con una contemporanea azione paralizzante sulle cellule del Rouget dei capillari (veleno capillare) a cui segue una dilatazione con trasudazione di plasma.

In rapporto ai capillari l'istamina si comporta in modo opposto all'adrenalina; il Takenaga ha osservato che l'istamina, alla soluzione di 1:10.000.000 produce una forte costrizione dei vasi surrenali, impedendo così la secrezione adrenalinica. Questo fatto non è stato però confermato da altri AA. (Trendelemburg); tuttavia ciò può essere dovuto ad una insufficiente dose di istamina usata, in quanto l'osservazione di Takenaga e Dale, è confermata ed ammessa dalla maggioranza degli autori.

Per quanto riguarda le nostre ricerche ricordiamo che recentemente diversi autori si sono occupati del comportamento della secrezione pancreatica dopo iniezione d'istamina.

Dale, Laidlaw, Gutowski, hanno trovato che l'istamina stimola la secrezione esterna pancreatica, aumentando l'attività dei fermenti; Maria Skarzjnska ha confermato quest'azione dell'istamina sulla secrezione pan-

creatica esterna, con un'intensità però minore di quella esercitata dalla secretina.

Chiray e Lebon non accettano tali conclusioni, ed asseriscono che l'iniezione sottocutanea di istamina non costituisce un metodo pratico d'indagine per giudicare la secrezione esterna pancreatica.

Infine Carnot, Koskowski e Libert credono che l'ipersecrezione pancreatica postistaminica, non sia dovuta ad una stimolazione diretta sul pancreas, ma all'ipersecrezione gastrica, la quale agisce sulla secretina, aumentandone l'attività.

L'opinione dei diversi AA. sull'azione che l'istamina esplica sulla glicemia è più concorde.

Monteleone e Rocha hanno notato una iperglicemia netta, dopo l'iniezione d'istamina.

Chambers e Thompson hanno iniettato mgr. 3 d'istamina nel cane narcotizzato, ed hanno avuto una iperglicemia notevole, la quale nei primi 30 m. raggiunse circa il quadruplo; dopo un'ora era ancora tripla.

Labarre producendo uno shock istaminico nelle cavie, ha avuto una netta iperglicemia. Ripetendo l'esperimento su cavie surrenalectomizzate, o dopo iniezioni di ergotamina, per eliminare l'influenza delle capsule surrenali e l'azione del simpatico, non ha visto modificare l'iperglicemia istaminica. Crede pertanto che tale stato non sia da attribuirsi ad ipersecrezione adrenalinica da eccitazione del simpatico.

In conclusione mentre per quanto riguarda l'azione dell'istamina sulla secrezione esterna pancreatica, le opinioni degli AA. non sono concordi, per la sua azione sulla glicemia invece tutti han confermata una netta iperglicemia postistaminica. Tale fatto si produrrebbe secondo alcuni per un'azione diretta sulla secrezione adrenalinica, secondo altri per una mobilizzazione del glucosio, o per una influenza sul glicogeno.

Tuttavia è noto che le sostanze albuminoidee, sia per sè stesse, sia per lo shock che provocano, danno sempre luogo ad una iperglicemia più o meno marcata.

Ci siamo serviti per le nostre ricerche dei medesimi cani usati per le altre esperienze. Essi venivano tenuti a digiuno per 18 ore, e l'iniezione d'istamina veniva fatta sottocutanea, alla dose di cmc. 1 della soluzione 1 % d'istamina Bayer.

La somministrazione d'istamina non ha mai dato luogo a nessun sintomo di sofferenza, da parte dei cani; nel cane n. 3 vennero praticati cmc. 1,5 di soluz. d'istamina. Dopo 1 1/2 ora comparve leggero abbattimento, seguito da abbondante vomito, di liquido piuttosto limpido. In seguito il cane è stato perfettamente bene.

I fermenti furono dosati nel siero di sangue, ottenuto con puntura del cuore o della femorale, fatta prima dell'iniezione, e dopo 30, 60, 120 minuti, o sui fermenti pancreatici, ottenuti con fistola alla Paulow.

La glicemia fu dosata col micrometodo di Bang; il dosaggio dei fermenti coi metodi da noi proposti altrove (Carusi).

Caso I. — Cane bianco, Kg. 7,200.

15-2-28. — Glicemia: 0,92 - 1,14 - 1,42 - 1,50 ‰
Diastasi: 0,60 - 0,49 - 0,39 - 0,71 ‰
Lipasi: 1 - 1,2 - 1,2 - 1,4 cc. soda 10/N.

Osservazione: L'iniezione di istamina provoca una netta iperglicemia, la quale si mantiene elevata anche dopo due ore. Il fermento amilolitico diminuisce dopo 30 e 60 m., e pare che abbia un rapporto con la glicemia; ma dopo la seconda ora aumenta, con un tasso superiore alla dose iniziale, e senza alcun rapporto con la glicemia. La lipasi ha presentato un lieve aumento, più marcato dopo la seconda ora, in rapporto con l'aumento subito dalla diastasi; possiamo quindi pensare che vi sia stata una stimolazione dei due fermenti pancreatici per opera dell'istamina.

Caso II. — Cane bianco, Kg. 6,200.

17-4-28. — Glicemia: 0,81 - 0,74 - 0,81 - 0,81 ‰
Diastasi: 0,53 - 0,83 - 0,53 - 0,75 ‰
Lipasi: 2,5 - 1,5 - 1,8 - 1,5 cc. soda 10/N.

Osservazione: Questo cane non ha subito una evidente modificazione della glicemia e dei fermenti, dopo l'istamina.

V'è un accenno all'ipoglicemia dopo 30 m., di scarsa importanza e di nessun valore probativo; la diastasi ha subito delle oscillazioni, con una certa tendenza all'aumento; ma non essendo stato tale aumento nè uniforme nè regolare, non gli possiamo assegnare un valore assoluto.

Tuttavia notiamo che l'aumento della diastasi ha coinciso con la diminuzione della glicemia, nel mentre si sono avuti valori identici a quelli preistaminici sia per la glicemia, sia per la diastasi.

La lipasi ha presentato un tasso piuttosto elevato al primo dosaggio: in seguito è tornato ai valori normali, con un lieve aumento dopo 60 m., avvicinandosi alla quantità iniziale, così come si osserva per la glicemia e la diastasi.

Caso III. — Cane bianco, Kg. 11,300.

29-10-28. — Glicemia: 0,60 - 0,78 - 0,71 - 1,32 ‰
Diastasi: 0,89 - 0,49 - 0,79 - 1,06 ‰
Lipasi: 0,5 - 0,5 - 0,4 - 0,6 cc. soda 10/N.

Osservazione: In questo cane, dato il suo peso, abbiamo iniettato cmc. 1,5 di soluz. d'istamina Bayer. Dopo 1,30 ora dall'iniezione s'è avuto vomito abbondante, di liquido biancastro.

La glicemia presenta un aumento, il quale diviene più del doppio dopo due ore. Anche la diastasi, dopo un periodo d'ipoattività enzimatica ha raggiunto alla seconda ora un valore elevato; la lipasi a sua volta ha presentato un accenno all'aumento dopo la 2ª ora.

Questo caso non è privo d'interesse, per i fenomeni a cui diede luogo l'iniezione d'istamina. Infatti dopo l'iniezione, l'animale non mostrò alcun segno di malessere; ma dopo 1,30 ora diventò meno vivace, fu preso da qualche leggero tremito, e dopo poco vomitò un liquido abbondante, biancastro filante, senza residui alimentari.

In relazione a questo stato dell'animale, notiamo che mentre i fermenti, e la glicemia furono scarsamente influenzati nella prima ora, dopo la comparsa del vomito e dei segni di sofferenza, nel periodo cioè in cui l'istamina aveva il suo massimo effetto, si ebbe un netto aumento tanto della glicemia, quanto dei fermenti pancreatici.

È logico quindi pensare che l'istamina, insieme all'iperglicemia, abbia stimolato la secrezione esterna pancreatica. Vedremo quali fattori si possono invocare, per spiegare tale funzione dell'istamina.

Caso IV. — Cane marrone, Kg. 6.

27-3-28. — Glicemia: 0,78 - 1 - 1,28 - 1,35 ‰
Diastasi: 0,60 - 0,71 - 0,60 - 0,68 ‰
Lipasi: 1 - 0,8 - 0,8 - 1 cc. soda 10/N.

Osservazione: Anche in questo caso la glicemia ha mostrato un netto e progressivo aumento, raggiungendo circa il doppio del valore iniziale dopo due ore. L'aumento della diastasi, pur essendo stato netto, non ha conservato lo stesso ritmo, nè ha mostrato alcun parallelismo con la glicemia. La lipasi dopo un periodo di scarsa diminuzione, ha conservato il valore iniziale. Possiamo pertanto notare in complesso una netta iperglicemia, con corrispondente aumento del fermento amilolitico.

Caso V. — Cane bianco, Kg. 6.

5-7-28. — Glicemia: 0,35 - 0,64 - 0,64 - 0,50 ‰
Diastasi: 1,50 - 1,72 - 1,66 - 1,61 ‰
Lipasi: 2 - 2 - 2 - 2 cc. soda 10/N.

Osservazione: La glicemia ha conservato lo stesso andamento come negli altri casi. Infatti si è avuto un aumento marcato, che ha raggiunto circa il doppio fin dalla prima mezz'ora, e che è diminuito soltanto dopo la seconda ora.

Anche la diastasi ha presentato un netto aumento, senza conservare alcun rapporto con la curva glicemica. La lipasi invece non si è mostrata influenzata dall'iniezione d'istamina, conservando un unico valore enzimatico durante l'esperimento.

Abbiamo ripetuto le ricerche sul cane portatore di fistola pancreatica.

Alla distanza di 12 giorni dall'operazione, si sottopone tale cane all'esperimento, iniettando cmc. 1,50 d'istamina. Non si nota alcun disturbo generale, nè alcun conato di vomito.

La secrezione pancreatica è raccolta prima dell'iniezione, e nei successivi 30, 60, 120 minuti, frazionata in tre volte.

Prima dell'iniezione, durante 30 m., si raccolgono cmc. 4,2 di succo pancreatico, nei successivi 30 m. se ne raccolgono cmc. 6, e negli altri 2 periodi, rispettivamente cmc. 12 e cmc. 12,3.

Su tali campioni di succo si esegue il dosaggio dei fermenti, il quale dà i seguenti valori:

Diastasi: 5 - 6.25 - 6.20 - 6.45 - %
Lipasi: 2.6 - 2 - 2 - 1.7 cc. soda 10/N
Tripsina: 8.3 - 8.9 - 8.1 - 8.4 cc. soda 10/N

Osservazione: L'iniezione d'istamina in questo caso ha provocato un notevole deflusso del succo duodenale; infatti la sua quantità è passata da cmc. 4,2 prima dell'esperimento, a cmc. 12,3 dopo un'ora e mezza dall'iniezione, e cioè circa il triplo della quantità primitiva.

E se noi confrontiamo la curva di secrezione ottenuta dopo l'istamina (con un aumento del 292 %), con quella avuta allo stato normale, mantenutasi in limiti presso a poco costanti di cmc. 4, dobbiamo dedurre che l'istamina, come succede per la secrezione gastrica, provoca un notevole aumento della quantità totale della secrezione pancreatica.

A questi risultati non fanno però riscontro i valori enzimatici dei relativi fermenti, i quali hanno presentato una curva piuttosto costante. Infatti la diastasi ha avuto qualche oscillazione, con un massimo aumento di 1,45 % sul tasso iniziale; la lipasi ha avuto una progressiva diminuzione, fino alla 2ª ora, non conservando alcuna relazione con la quantità di succo raccolto dalla fistola.

La tripsina ha presentato un aumento, maggiore nei primi 30 m. dall'iniezione; in seguito ha subito un ondeggiamento, con valori inferiori ed uguali alla primitiva attività.

Constatiamo ancora una volta che non esiste un rapporto costante tra i fermenti, nelle diverse frazioni di tempo, per cui si può dedurre che essi non sono stimolati uniformemente, e non si secernono con alcun parallelismo.

Confrontando i valori ottenuti allo stato normale, con quelli avuti dopo l'iniezione d'istamina, non si nota alcun marcato aumento di questi ultimi; da ciò si può dedurre che l'istamina non stimola l'attività enzimatica dei fermenti pancreatici.

Interessante invece è la costatazione che in relazione all'aumentata secrezione, si ha una povertà di fermenti proteolitici, amilolitici, lipolitici. Questo comportamento quantitativo della secrezione pancreatica postistaminica non presenta analogia con quanto avviene per la secrezione gastrica: anche sul pancreas si ha una stimolazione, con un'abbondante secrezione, che è ancora cospicua dopo 1,1/2 ora. Però contrariamente a quanto avviene per il succo gastrico, in cui l'HCl libero, e l'acidità totale aumentano proporzionatamente alla quantità del succo, il succo pancreatico non ha

presentato un parallelo aumento dell'attività enzimatica dei tre fermenti, perchè la diastasi ha avuto un lieve aumento, la lipasi è diminuita, la tripsina ha mostrato un aumento incostante ed irregolare.

Considerazioni generali e conclusioni.

L'iniezione d'istamina secondo gli AA., e confermato dalle nostre ricerche, produce una iperglicemia piuttosto marcata.

Quale sia il meccanismo di tale fatto non ancora è ben chiaro: alcuni hanno pensato che l'istamina agisse provocando una maggiore secrezione di adrenalina; ma tale opinione contrasta sia con le ricerche di Dale, il quale ha trovato che l'istamina provoca costrizioni dei capillari surrenali, sia con le ricerche di Labarre, il quale dopo la surrenalectomia, e impedendo l'azione delle fibre del simpatico, ha potuto notare che la glicemia si elevava ugualmente dopo l'istamina.

Queste ricerche escluderebbero quindi un'azione dell'amina sulla secrezione surrenale. Agisce allora sul glicogeno, stimolandone la trasformazione?

La spiegazione del meccanismo d'azione dell'istamina incontra le stesse difficoltà che fin'ora ha presentato l'interpretazione del meccanismo d'azione dell'insulina; tuttavia per spiegare l'iperglicemia istaminica, noi crediamo che l'istamina, quale prodotto derivato dalle albumose, immesso in circolo, produca uno shock, il quale influisca sul fegato, provocando un'attiva glicogenolisi. Questa opinione è avvalorata dall'osservazione che l'intensità dell'iperglicemia è in rapporto all'intensità dello shock che si provoca (caso III).

L'istamina ha qualche influenza sulla secrezione interna pancreatica? Noi pensiamo che non abbia alcuna azione sulla secrezione insulinica; infatti se eccitasse anche in parte la produzione dell'ormone pancreatico, noi dovremmo avere una ipoglicemia; e se non fosse sufficiente l'insulina a neutralizzare l'effetto della glicogenolisi dovremmo almeno riscontrare una variazione minima della curva glicemica dopo l'istamina, ciò che non avviene.

Non avendo quindi mezzi capaci di dosare direttamente la secrezione interna, dalla iperglicemia ottenuta dobbiamo escludere ogni influenza dell'istamina sulla secrezione interna pancreatica.

La secrezione esterna pancreatica, almeno per quanto riguarda la diastasi, che è il fermento più accessibile ai metodi di indagine, è stata influenzata in modo positivo dall'istamina.

Ripetendo l'esperimento nel cane con fistola alla Paulow, abbiamo assistito ad un aumento intenso nella quantità del succo pancreatico, in seguito all'iniezione d'istamina.

In questo caso l'istamina ha forse agito sulla ghiandola pancreatica, provocando una esagerata eliminazione di succo; ad essa non corrisponde un parallelo aumento dell'attività enzimatica al ‰.

Se si può quindi stabilire che la secrezione dei fermenti è aumentata in rapporto alla quantità, tale azione non si esplica sulla sua qualità. Dovremmo pertanto sospettare che l'aumento dell'attività enzimatica riscontrata nel sangue in questi esperimenti non sia da attribuire ad una iperattività, ma invece sia da ricercarsi in una maggiore quantità di secreto esterno pancreatico immesso in circolo.

Intanto ci si domanda: come si esplica questo meccanismo d'azione dell'istamina?

Se ci dovessimo accontentare dei risultati ottenuti dosando i fermenti nel sangue, o nel succo duodenale, potremmo trovare giustificata la spiegazione che ne danno Carnot, Koskowski e Libert, i quali credono che l'ipersecrezione pancreatica dipenda dall'ipersecrezione gastrica, e dallo stimolo che questa esercita sulla secretina.

Lasciando da parte la quistione dell'importanza della secretina sul comportamento della secrezione pancreatica, concetto che noi abbiamo svolto ampiamente altrove, è evidente che tale opinione non concorda con i risultati ottenuti nel cane con fistola pancreatica, in cui il duodeno ha perduto ogni comunicazione coi dotti pancreatici. Ed allora l'aumentata secrezione gastrica, conseguente all'istamina, con un'acidità anch'essa aumentata, non può provocare nessuna stimolazione diretta sul pancreas, come pensano i citati AA. Bisogna pertanto invocare un altro meccanismo, che agendo sul pancreas, provochi una maggiore secrezione, a scapito della qualità del prodotto.

Abbiamo visto che la maggioranza degli AA. si accordano nell'assegnare all'istamina un'azione vagotropa; sec. Torchiani anfotropa.

Sappiamo che il pancreas è sotto l'influenza delle terminazioni del vago, per cui è più facile pensare che la secrezione esterna pancreatica risponda ad una stimolazione parasimpatica, per opera dell'istamina. Potrebbe giustificare questa opinione la variabilità della risposta secretiva ottenuta da caso a caso allo stimolo chimico, e l'iposecrezione che precede o segue all'ipersecrezione.

Tuttavia, ammettendo un tale meccanismo, dovremmo anche ottenere uno stimolo delle isole di Langerhans, con maggiore produzione d'insulina, il che con tutta probabilità non avviene.

La funzione secretiva del pancreas appare molto complessa, come risultato delle presenti ricerche. Così gli acini, i quali hanno un'unica struttura istologica, hanno invece una netta indipendenza funzionale, in rapporto all'attività dei tre enzimi. Questa dissociazione è più evidente nel succo pancreatico, raccolto dalla fistola alla Paulow; in questo caso alla maggiore quantità di secrezione non si accompagna un aumento del valore enzimatico dei tre fermenti.

Confrontando i risultati ottenuti dopo l'iniezione di istamina, con quelli avuti allo stato normale, i valori enzimatici non sembrano essere influenzati dall'istamina, in quanto si presentano talora diminuiti, talora uguali, e solo raramente sono aumentati rispetto a quelli normali.

Questi risultati tolgono ogni valore alla prova dell'istamina, come me-

todo d'indagine in clinica, in quanto l'indipendenza della secrezione dei tre fermenti pancreatici, già notata allo stato normale, e confermata dopo l'iniezione d'istamina, e la mancanza oppure scarsa azione di questa amina sulla secrezione interna, non possono fornire criteri diagnostici per una esplorazione pancreatica. L'iniezione d'istamina potrebbe se mai giovare negli stati di deficiente secrezione pancreatica, perchè coll'aumento quantitativo del succo, si può fornire maggior copia di fermenti al duodeno per la trasformazione e l'assorbimento degli alimenti.

Dai presenti risultati sperimentali, ottenuti dopo l'iniezione d'istamina, si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) la glicemia ha subito un netto e talora progressivo aumento, fino a raggiungere in certi casi il doppio del tasso iniziale;

2) i fermenti pancreatici sono stati anch'essi aumentati dall'iniezione d'istamina; ma mentre la diastasi ha presentato un andamento più costante, la lipasi è stata influenzata scarsamente;

3) nel cane con fistola pancreatica, l'iniezione d'istamina ha provocata una notevole ipersecrezione (da cmc. 4 a cmc. 12,3), a cui non ha corrisposto un analogo aumento del valore enzimatico dei singoli fermenti;

4) non esiste alcun parallelismo tra l'attività enzimatica dei tre fermenti;

5) non è stato notato alcun rapporto tra la secrezione interna (iperglicemia) e le secrezioni esterne (fermenti), dopo l'istamina;

6) in confronto con la secrezione normale, i fermenti pancreatici in questi casi hanno presentato uno scarso accenno all'aumento.

BIBLIOGRAFIA.

Abel e Kubota. Journ. of pharm. and exp. ther., 1924.
Abel e Geilung. Ibid., 23, I, 1924.
Barco. Minerva Med., 6, 1927.
Bottazzi. R. Acc. Lincei, 1925.
Carnot e Libert. C. R. Soc. Biol., 26, 6, 1925.
Id. Id. Arch. mal. appar. dig., dic. 1925.
Carnot e Koskowski. C. R. Soc. Biol., 18, 3, 1922.
Chambers e Thompson. Journ. of infection disease, 37, 229, 1925.
Chiray e Lebon. *Les insuffisances pancreatiques.* Masson, éd.
Dale. Journ. of Phisiol., vol. XLI, XLIII, LII.
Gasbarrini e Flarer. Arch. Pat. e Clin. Med., 1923.
Gutowski. Medycyna Doswiadczalna i Spot., V, I, 1925.
Labarre. Cit. da Monteleone.
Laidlaw. Cit. da Monteleone.
Monteleone. Problemi di Nutrizione, 1927.
Popielski. Pflug. Arch. f. d. ges. Phis., 178, 1920
Quagliariello. Zeit. f. Biol., vol. 64.
Rocha. Rev. Med. Barcellona, VII, 40, 1927.
Rothlin e Gundlach. Arch. Int. de Physiol., XVII, I, 1921.
Schimone. Problemi di nutrizione, ag.-dic. 1924.
Skarzjnska. C. S. Soc. Biol., XC, 1467, 1924.
Spadolini. Arch. Fisiol., 1927-1928.
Takenaga. Pflug. Arch. f. d. ges. Physiol., 205, 284, 1924.
Torchiani. Folia Clin. Chim. et Micr., I, V, 1926.
Trendelenburg. Ergenb. d. Phys., 21, 2, 500, 1923.

IV.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Bari

diretta dal Prof. G. Mariani.

Alopecia: eziologia e patogenesi

per il dott. Giuseppe Sannicandro.

Un capitolo di patologia cutanea il quale presenta tuttora delle incognite ad onta delle innumerevoli ricerche, è quello della alopecia in genere, e particolarmente della alopecia areata; la causa prima rimane la maggior parte delle volte oscura, del meccanismo determinante lo studio della alopecia e degli alopecici non ci fornisce una teoria completamente soddisfacente.

La qualità del pelo costituisce uno dei più salienti contrassegni di razza, di origine, e perciò una parte importante per la sorte del pelo giuocherà la ereditarietà. In riguardo alla abbondanza ed alla qualità, i peli del capo e del corpo si possono comportare diversamente; debole capigliatura, precoce calvizie possono decorrere parallelamente ad un abbondante sviluppo di peli sul tronco; non raramente si può osservare contemporaneamente alla scomparsa dei capelli lo sviluppo dei peli della barba e del corpo, in modo abbondante in tutti e due i sessi. A base di questo comportamento antitetico sta, secondo Stein, una certa regola. Il limite dei capelli, che nel bambino e nella donna rappresenta una linea leggermente convessa verso avanti, nel giovane all'epoca della pubertà perde il suddetto andamento nel senso che si porta indietro in corrispondenza delle tempie, in modo da formare approssimativamente un angolo retto. Così origina la calvizie degli adolescenti secondo Stein. Questo fenomeno dipende senza dubbio dalla secrezione interna delle ghiandole sessuali, manca negli uomini a tipo femminile, negli eunucoidi, si trova al contrario nelle vergini con abito mascolino e voce profonda come pure nei ragazzi con precoce sviluppo sessuale. Questa calvizie frontale degli adolescenti offre molte analogie con la calvizie senile e presenile; sono ambedue nettamente limitate ed ereditarie. Stein e Palland ritengono trattarsi di una variante stabilita nel germe plasmatico del mantello pilifero dell'uomo.

Riguardo alle differenze di razza è da notare che i capelli, i quali ci interessano in modo speciale, nei Mongoli e segnatamente negli Indiani

sono molto lunghi, mentre i Negri possiedono capelli molto corti in tutti e due i sessi. Le razze bianche hanno capelli lunghi, specialmente le donne, e tra esse la razza nordica mostra uno sviluppo di capelli sufficientemente forte. Delle razze originarie sono note in modo speciale gli Aino per la loro ricchezza di capelli, contrassegno di bellezza. Senza entrare in altre particolarità deve essere soltanto indicato che attualmente negli Europei si presentano i più diversi incroci di razza, ciò che non è senza importanza per la bellezza dei capelli.

Fattori che condizionano e regolano la piligenesi. — Si è già accennato all'importanza delle ghiandole sessuali nello sviluppo della barba e dei peli del corpo all'epoca della pubertà.

A soppressione e deviazione della loro funzione vengono riportate rispettivamente la formazione della barba nelle vecchie donne e la alopecia da seborrea, alopecia cherosica di Darier, nella genesi della quale giuocano probabilmente una parte sostanziale, secondo Polland, le disposizioni costituzionali.

Abbandonata l'ipotesi dell'origine parassitaria della seborrea, già sostenuta da Unna, si tende attualmente a riportare l'abnorme attività delle ghiandole sebacee e la alopecia che ne consegue alla dipendenza della funzione delle ghiandole sessuali. E difatti l'abnorme secrezione sebacea non incomincia mai prima della pubertà ed è distintamente influenzata dalla attività sessuale come lo dimostra l'insorgenza in questa epoca di un'altra affezione delle ghiandole sebacee, l'acne, la quale può migliorare con opportuna regolazione della funzione sessuale per scomparire all'epoca del climaterio.

Un'altra ghiandola, l'ormone della quale influenza egualmente lo sviluppo dei peli, e particolarmente dei capelli, è la ghiandola tiroide.

Una difettosa funzione della tiroide, l'ipotiroidismo può determinare l'alopecia, come si verifica nel mixedema sia esso spontaneo che postoperatorio.

Sàmberger differenzia due forme di alopecia da ipotiroidismo, una diffusa ed una circoscritta: la prima colpisce sopratutto il capillizio, talvolta anche la barba ed i peli del corpo. Questa ipofunzione tiroidea probabilmente giuoca una parte causale nella alopecia del puerperio nella donna senza dubbio assieme a disturbi endocrini delle ovaie.

Polland osservò una alopecia conseguente ad un gozzo, migliorare con l'involuzione dello struma ed essere sostituita da una vivace crescita di peli.

L'abbondante secrezione della tiroide, l'ipertiroidismo ha per conseguenza un aumentato sviluppo di peli, ma può talvolta prodursi intensa perdita di peli, come nel m. di Basedow e nei casi di somministrazione esagerata di preparati tiroidei.

Da ciò si deduce che una certa quantità di ormone tiroideo è necessario per il normale sviluppo dei peli, un eccesso come una diminuzione sono dannose. Con le oscillazioni della funzione tiroidea si lasciano illuminare bene le alternative di perdita dei peli e di sviluppo degli stessi.

Sulla influenza piligenetica degli ormoni delle altre ghiandole endocrine le nostre conseguenze sono scarse, ed in gran parte limitate alla constatazione clinica di eccessivo sviluppo dei peli nell'ipersurrenalismo corticale.

Mancano esperienze cliniche probative sulla pretesa perdita di peli nell'ipopituitarismo anteriore e sulla fragilità degli stessi nell'ipoparatiroidismo.

Che una certa importanza sul trofismo dei peli spetti anche ai nervi lo dimostrano i tentativi sperimentali di Joseph, ripetuti in Italia da Mibelli, il quale ottenne alopecie circoscritte dopo sezione dei nervi occipitali; i disturbi nervosi associati alla alopecia come: cefalea persistente, dolori nevralgici, turbe sensitive prolungate, turbe visive; l'insorgenza della alopecia in seguito a ferite, traumi del capo (Moutier, Legrain, Levy-Fraenkel, ecc.).

Patogenesi. — Sulla base di questi dati di fatto desunti dalla osservazione clinica e dalla fisiopatologia sperimentale (di cui ho per brevità fatto qualche breve cenno, rimandando per ampie e dettagliate notizie ai trattati di endocrinologia) si tende attualmente a spiegare l'alopecia con turbe endocrine ed endocrino-simpatiche, data l'impossibilità di scindere le azioni dei due sistemi. L'alopecia seborroica è manifestamente legata: all'evoluzione sessuale, al sesso (come lo dimostra il fatto che essa, pur manifestandosi alla stessa epoca nei due sessi, conduce alla calvizie nell'uomo, mentre la donna perde i suoi capelli molto lentamente; all'ereditarietà (come lo dimostra la constatazione di famiglie in cui i maschi sono votati quasi senza eccezione alla calvizie). Al fattore simpatico si assegna più importanza nella genesi della alopecia areata, che è la più frequente e che più interessa per il nostro studio.

Nella sua teoria distrofica Jacquet mostra che in un terreno predisposto — predisposizione che non è stata mai potuto determinare in una maniera rigorosa malgrado le ricerche urologiche ed umorali di Jacquet — l'alopecia è determinata da un riflesso peladogeno provocato da irritazioni locali.

L'esempio più tipico di questo meccanismo è l'alopecia di origine dentaria.

Si trova sovente una correlazione tra la sede dell'irritazione dentaria e la sede dell'alopecia.

Le zone peladofore di Jacquet, che coincidono con le zone di iperestesia cutanea, sono sovrapponibili alle zone di Head. Il riflesso peladogeno prende nel suo arco centrifugo una via simpatica e si vede la sovrapposizione dei metameri cerebro-spinali e simpatici.

Un fatto confermativo di questo modo di vedere sarebbe l'esagerazione del riflesso naso-facciale constatato da Weil dal lato malato negli alopecici.

Si è tentato di fare dell'alopecia areata traumatica una turba simpatica. Moutier e Legrain in uno studio recente sull'argomento non si per-

mettono di rispondere formalmente alla quistione, perchè in individui presentanti una sindrome simpatica da ferite dell'occhio con turbe secretorie e sudorali, cefalea, zone cutanee iperalgesiche della nuca e del vertice corrispondenti allo schema di Head, non hanno rilevato alcuna alopecia, e ritengono che le localizzazioni di Head con le loro sistematizzazioni non sono applicabili alle alopecie traumatiche, essendo le chiazze alopeciche sparse senza regola apparente.

Essi vedono a base dell'alopecia traumatica delle lesioni di origine centrale. Bertaccini riferisce di aver trovato in alcuni casi di alopecia areata distonie neurovegetative in vario senso, alcune delle quali riportabili a probabili disfunzioni endocrine (tiroide, ovaie).

Artom trova spesso negli alopecici segni di instabilità del sistema nervoso vegetativo, riportabile in una percentuale non trascurabile di casi a vere, nette deviazioni funzionali del corpo tiroide.

Lévy-Fraenkel e Juster, avendo constatato negli ammalati di alopecia areata disturbi circolatori di angiospasmo, soli od associati a fenomeni della serie endocrina o simpatica, ammettono due forme di alopecia arcata: l'una vascolare e l'altra neuro-vascolare consecutiva ad una perturbazione del sistema endocrino. Essi ritengono perciò l'alopecia areata come una sindrome provocata da cause di qualsiasi natura capaci di agire sulle ghiandole endocrine o sul sistema nervoso simpatico, immediatamente irritando il plesso vascolare o a distanza ledendo i tronchi nervosi o i centri, sia direttamente sui capillari stessi.

Ma contro i rapporti reciproci di causa ad effetto tra turbe endocrino-simpatiche ed alopecia parla la persistenza spesso osservata di esse turbe dopo la guarigione e scomparsa dell'alopecia.

In complesso attualmente non siamo in possesso di una concezione netta e sempre valevole della patogenesi dell'alopecia areata. Probabilmente nel suo determinismo interviene un fattore primario, che sembra essere di sovente la sifilide (Sabouraud, Darier), un meccanismo intermediario, endocrino-nervoso-simpatico e delle circostanze localizzatrici (Darier).

*
* *

Le mie ricerche sono orientate: allo studio dei rapporti delle varie forme di alopecia con perturbazioni del sistema endocrino-simpatico; a precisare l'importanza dell'infezione sifilitica acquisita e congenita, nella eziologia dell'alopecia; a stabilire se questa affezione, quando è in causa, agisce direttamente o per l'intermediario del sistema endocrino-simpatico.

Sono stato indotto alla ricerca sistematica del fattore eziologico infezione sifilitica dalla constatazione di alopecie areate, resistenti a tutte le cure per lungo tempo, guarite con la medicazione specifica in pazienti non presentanti nessuna delle note distrofie della lue congenita, e dalla osservazione di alopecia in soggetti indubbiamente affetti da sifilide, congenita o acquisita, guarita con la medicazione opoterapica.

Degli 80 ammalati presi in esame, 3 erano affetti da alopecia seborroica, 4 da alopecia universale, tutti gli altri da alopecia areata.

Date le difficoltà di ospedalizzazione non ho potuto eseguire l'esame funzionale del sistema endocrino-simpatico con i noti testi che in 25 ammalati. Tutti furono seguiti ambulatoriamente per un lungo periodo di tempo per accertare i risultati della terapia, e poter così stabilire i rapporti tra disturbo organo-vegetativo supposto o probabile ed alopecia. La R. W. fu eseguita costantemente.

1. — La esplorazione funzionale delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo con le sostanze farmaco-dinamiche, delle ghiandole endocrine con i testi biologici, la ricerca del R. O. C., del dermografismo, del riflesso pilo-motore hanno messo in rilievo: niente di particolarmente interessante nelle 3 ammalate di alopecia da seborrea, in 4 casi di alopecia generale note di ipoanfotonia, in 18 ammalati di alopecia areata (Area Celsi) note di distonie neuro-vegetative in vario senso.

In una ragazza 18enne furono fatte osservazioni interessanti di perturbazioni del sistema nervoso vegetativo, ma la terapia con i vari estratti ghiandolari non permise di stabilire quanta parte avessero le ghiandole endocrine nella suddetta perturbazione e nella insorgenza dell'alopecia che è rimasta stazionaria.

Si trattava di un soggetto di 18 a., con anamnesi famigliare muta, che soffriva di alopecia a grandi chiazze dall'età di 9 anni.

Mestruazioni regolari, sviluppo scheletrico deficiente, intelligenza normale, psichicamente un po' abbattuta. Niente agli organi interni. È molto irritabile. L'iniezione di pilocarpina fu seguita: da una imponente vaso-dilatazione cutanea, iperidrosi, scialorrea, midriasi, tremore fibrillare generalizzato. Roc invertito fortemente (+ 22).

L'iniezione di adrenalina dimostra l'esistenza di una ipersimpaticotonia. Le prove successive dimostrano l'alternarsi di una simpaticotonia con una vagotonia, Roc fortemente positivo (— 30).

Si pensò ad una ipofunzione paratiroidea, ma la nostra supposizione non fu avvalorata nè da questa nè da altre organo-terapie.

Ancora più imponenti furono i disturbi nervosi subbiettivi ed obbiettivi in questo secondo caso.

Uomo di 38 a., senza antecedenti morbosi famigliari. Dall'età di 15 a. soffre di cefalea che tuttora l'affligge. Malaria durante la guerra. Da due mesi ha incominciato a notare caduta di capelli che s'è estesa poscia ai peli del corpo. La cefalea viene ad accessi molto ravvicinati, è a sede prevalentemente frontale. Niente all'esame degli organi toracici ed addominali.

R. W., tbc., reazione e urine negative.

L'esplorazione funzionale del sistema nervoso vegetativo mette in evidenza note di distonia imponente in vario senso. L'esame radiografico della sella turcica dimostra contorni ossei non ben netti, ristrettezza della sella.

Puntura lombare: il liquor fuoriesce a pressione normale, esame citometrico negativo, R. W. negativa.

La cefalea si fa più insistente dopo la puntura lombare, si associa continuo ronzio alle orecchie, l'alopecia si aggrava ed in pochi giorni si arriva alla depilazione completa di tutto il corpo.

Tutti i tentativi terapeutici rimasero infruttuosi.

Ho voluto riportare succintamente queste due osservazioni, alle quali per brevità non aggiungo altre, non solo per fare rilevare l'esistenza in alcuni alopecici di nette deviazioni funzionali del sistema nervoso vegetativo, ma anche per dimostrare i rapporti tra i due fenomeni morbosi, come ce lo indica nel secondo caso il parallelismo tra aggravamento dei fenomeni nervosi e della caduta dei peli.

Può questo rilievo clinico di fenomenologia nervosa, oltre ad un valore probabilmente patogenetico, averne anche uno prognostico? Si può, in altre parole, dire che un alopecico presentante disturbi nervosi è destinato a rimanere sempre tale, e che un alopecico indenne da perturbazioni nervose subbiettive ed obbiettive guarirà?

Si capisce agevolmente come una tale risposta sia quanto mai ardua ed importi una osservazione quanto mai estesa ed accurata.

Questa constatazione indurrebbe per ora ad ammettere un gruppo di alopecie da alterato neuro-trofismo probabilmente indipendente da alterazione della funzione delle ghiandole endocrine.

Dei 18 ammalati di alopecia areata esplorati dal lato endocrino-simpatico e che avevano presentato, come ho precedentemente accennato, distonie neuro-vegetative in vario senso, soltanto 3 presentavano segni clinici di distiroidismo. Nei restanti 55 ammalati della stessa forma non si sono potuti eseguire gli esami degli apparati endocrino e simpatico, e si è stati costretti a servirsi del criterio ex-iuvantibus, mediante la somministrazione di preparati opoterapici.

La opoterapia tiroidea è stata efficace complessivamente in 17 ammalati, di cui 2 con alopecia totale e 15 con alopecia arcata; negli altri casi nè essa, nè altre opoterapie hanno dato risultati di sorta.

È possibile stabilire una figliazione tra perturbazioni endocrino-simpatiche e insorgenza della alopecia?

La relazione di causa ad effetto tra turbe simpatiche ed alopecia sono probabili e si basano sulla constatazione dell'assenza nei pazienti esaminati di altri disturbi morbosi, sull'aggravarsi dell'alopecia parallelamente ad un peggioramento della sintomatologia nervosa. Se questa perturbazione simpatica sia alle dipendenze di una disfunzione ghiandolare non è stato possibile stabilire con molte probabilità che nel 21 % dei casi, in cui si è notato una ipofunzione tiroidea, avvalorata dai buoni risultati della opoterapia.

Qualunque sia la causa della disfunzione della ghiandola tiroide, essa parrebbe condizionare un certo numero di alopecie, alopecia areata ed alopecia totale.

La constatazione dell'insuccesso delle altre opoterapie negli individui che non hanno reagito all'opoterapia tiroidea se non ci permette di escludere l'importanza dell'ovaio, dell'ipofisi, del surrene nella piligenesi, conferma indirettamente l'importanza della disfunzione tiroidea nell'insorgenza dell'alopecia.

Per ciò che riguarda i 3 casi di alopecia da seborrea, l'insuccesso dell'opoterapia ovarica avvalora l'ipotesi che in essa giuocano una parte pre-

ponderante i fattori ereditari che condizionano la qualità e funzione delle ghiandole sessuali e delle ghiandole sebacee.

2. — Passando allo studio dell'importanza eziologica della sifilide, va detto che le sue relazioni con la alopecia areata sembrano stabilite in una proporzione non trascurabile di casi. Sabouraud dichiara di incontrare la sifilide congenita e acquisita in 7 casi di alopecia areata su 10; la sifilide congenita si accusa specialmente in essi per il carattere famigliare della malattia, la R. W. positiva, la coincidenza non rara di malformazioni craniche e sopratutto dentarie (erosioni, atrofie, microodontismo ecc.).

a) Sifilide acquisita: Un sintoma che ha sempre richiamato l'attenzione dei medici e dei profani da quando si incominciò ad avere una esatta conoscenza della sifilide è stata la alopecia, che fu considerata come sintoma precoce della malattia.

Essa coincide con il periodo recente della infezione, sopravviene in genere alla fine del primo semestre o all'inizio del secondo, ma la sua apparizione può variare di un mese, forse di due. La ricaduta di alopecia dopo il secondo o terzo anno della infezione sifilitica non è conosciuta. Essa è legata patogeneticamente ad un esantema maculoso o papuloso del capillizio.

Oltre questa, Sabouraud non ammette che vi siano altre alopecie che facciano parte del quadro generale e riavvicina questa alopecia a tutte le alopecie post-infettive, dalle quali differisce per la sua distribuzione en clairières ed anche perchè è la sola che si osserva nel corso di una infezione non febbrile. Una alopecia diffusa e generale della sifilide tardiva non è nota sino al 1887.

I sifilografi del secolo XIX parlano di alopecia terziaria, ma essi vi comprendono l'alopecia che si presenta in sede di lesioni ulcerose e gommose, alopecia evidentemente consecutiva alla distruzione dei tessuti. Pochi dati si trovano dunque sull'alopecia diffusa dello stadio tardivo della sifilide e dei pochi casi annoverati in questo gruppo è probativo soltanto qualcuno (Heller, 1 caso di Sabouraud).

Credo utile riportarli, aggiungendovi una osservazione personale.

1. Finger, 1807 (cit. da Heller).

Il paziente aveva la sifilide da 8-10 anni. Sua moglie aveva avuto un aborto, un feto morto macerato, un figlio a termine morto dopo due mesi di vita.

Su chiazze sitiliginose della faccia esiste completa alopecia. Il trattamento con iodo e frizioni mercuriali determinò la guarigione.

2. Milian, 1923 (*Bull. Soc. Franc. Derm.*; cit. da Heller).

Donna affetta da sifilide tardiva del sistema nervoso e da alopecia diffusa del capillizio da 5 anni. R. W. negativa. Aveva subito una isterectomia ed ovariotomia, per fibromi.

L'a. non chiama in causa il fattore endocrino nella genesi dell'alopecia, perchè la castrazione determina uno sviluppo esagerato dei peli.

3. Sabouraud (*Entretiens Dermatologiques à l'Ecole Lailler*).

M. G. contrae la sifilide nel 1895. Alopecia areata nel 1904, 9 anni dopo il contagio. Si sposa dopo 5 anni di trattamento serio. Dieci mesi più tardi la moglie ha un parto prematuro con feto morto. Viene curata durante la seconda gravidanza che è portata a

termine. Non si cura più durante la terza gravidanza; il figlio nasce a termine ma dopo due anni si ammala di area-celsi.

4. Sabouraud (*Ibid.*).

Soggetto di 36 anni. Sifilide acquisita 17 anni prima dell'inizio di una alopecia areata attualmente totale e curata per 4 anni senza risultati con vari medicanti interni ed esterni, ma non colla terapia mercuriale.

5. Sabouraud (*Ibid.*).

Medico, il quale aveva contratto l infezione sifilitica 12 anni prima dell'inizio di una alopecia di tutto il corpo. L'A. esclude l'origine sifilitica e prescrive un trattamento all'olio di cade che rimase impotente. Il paziente allora si pratica delle iniezioni mercuriali (biioduro) e in capo a sei settimane i peli ricompaiono dappertutto.

6. Heller (*Derm. Zeit.*, 1926).

Donna di 41 a. la quale contrasse la sifilide a 18 a. e si curò con frizioni ed iniezioni mercuriali. Nel 1918, dopo 15 anni dal contagio, periostiti tibiali e R. W. +++. Scomparsa dei dolori dopo cura specifica, ma R. W. sempre positiva. Nel 1925 dopo 22 anni dall'infezione si istituisce una alopecia del capillizio che in pochi mesi diviene totale.

Assenza di altri disturbi. L'esame delle ghiandole endocrine fu negativo.

Considerata l'alopecia come specifica ad onta dello stadio tardivo della infezione, e somministrate grosse dosi di Dijodol, si ottenne rapido miglioramento. Contemporaneamente fu curata col sole di alta montagna.

Caso personale. — M. G., di a. 35, calzolaio.

Anamnesi famigliare muta. Ulceri da giovane. A 25 anni sposò donna apparentemente sana, la quale non ha avuto gravidanze. Da 11 mesi senza cause apprezzabili caduta dei peli del capo e di tutto il corpo. Nessun disturbo subbiettivo. Intelligenza e psiche normali. La cute è succulenta, pastosa, sollevabile in pliche, elastica. R. W. +++. L'esplorazione funzionale del sistema nervoso vegetativo ed endocrino mette in evidenza note di vagotonia, Roc fortemente positivo, da probabile ipofunzione tiroidea. E difatti basta la somministrazione di Tiroidal per pochi giorni per assistere ad una ricrescita dei peli al capo, al pube e dappertutto.

Si sospende l'opoterapia tiroidea prima che si arriva alla guarigione già avviata e si inizia la terapia specifica con preparati bismutici (Salbiolo). Il miglioramento procede regolarmente e si arriva alla guarigione dopo due mesi.

La successione dei fenomeni del mio paziente si potrebbe così stabilire: infezione sifilitica, sifilide della tiroide, alopecia universale da ipotiroidismo sifilitico.

Mi si può obbiettare che il paziente era bensì luetico ma l'ipotiroidismo, causa mediata dell'alopecia, poteva benissimo essere sintoma concomitante ed indipendente dalla infezione spirochetica.

Essendo state le mie ricerche indirizzate a scoprire l'importanza del fattore endocrino nella genesi dell'alopecia, qualunque fosse stata la causa della perturbazione della funzione ghiandolare, e data anche l'impossibilità di affrontare il problema contemporaneamente da due lati, io mi servii della medicazione opoterapica che in pochi giorni portò a risultati insperati.

Il miglioramento e la guarigione dell'alopecia si ottennero egualmente sospendendo la opoterapia dopo pochi giorni ed iniziando la medicazione specifica, ciò che valse a confortare l'ipotesi di una alterazione specifica della tiroide. Ad ogni modo la relazione tra infezione spirochetica, disfunzione tiroidea ed alopecia viene confermata indirettamente dall'assenza completa di qualsiasi causa infettiva, traumatica, irritativa, ecc., così spesso invocata nella ezio-patogenesi dell'alopecia.

Può dunque l'alopecia apparire al seguito dell'infezione sifilitica come sintoma tardivo di essa?

Osservazioni analogiche, che forse non sono poi tanto rare, decideranno della questione.

b) Sifilide congenita: Il fattore tiroideo ed in genere endocrino ha importanza per la genesi dell'alopecia areata della sifilide congenità? La sifilide è invocata all'origine di molte distrofie endocriniche e sembra che essa giuochi una parte nella loro genesi.

Dei miei ammalati di alopecia areata, nei quali è stata ricercata sistematicamente l'esistenza di una lue congenita con l'esame clinico e sierologico, una forte percentuale ha presentato stigmate prevalentemente cliniche (distrofie dentarie, cranio natiforme, microodontismo, palato ogivale) e qualche volta anche sierologiche (R. W. positiva) di lue congenite.

L'interessamento della tiroide fu però stabilito, oltre che un caso illustrato in una mia nota sulle « Endocriniti della sifilide congenita » in altri 2 casi.

1. I. A., di a. 10.

Il padre della bambina è certamente luetico. La madre ha avuto 5 gravidanze, delle quali 3 finite in aborto. La p. nacque a termine, però cresce male. Da 4 mesi presenta 3 chiazze alopeciche al cuoio capelluto resistenti alle cure locali. All'esame obbiettivo si rileva uno sviluppo scheletrico deficiente, cute pastosa, succulenta, intelligenza scarsa, denti incisivi seghettati, presenza del tubercolo di Carabelli, palato ogivale. La R. W. è positiva (++—). La somministrazione di tiroidal porta ad una rapida guarigione dell'alopecia.

2. M. G., di a. 12.

Padre morto di ictus apoplettico a 43 anni, la madre gode apparentemente buona salute, ha avuto tre gravidanze finite in aborto. La bambina è nata a termine, presenta sviluppo scheletrico regolare, nette distrofie dentarie, palato ogivale, intelligenza scarsa, R. W. ++—.

L'esplorazione funzionale del sistema nervoso vegetativo mette in evidenza una distonia vago-simpatica con note prevalenti di vagotonia, Roc fortemente positivo. La somministrazione di tiroidal provoca una rapida ricrescita dei peli.

Se ne trae l'illazione che tra la sifilide congenita ed alopecia esistono indubbiamente dei rapporti indiretti mediante l'intervento delle ghiandole endocrine.

Degli altri pazienti presentanti segni clinici di sifilide congenita, 10 guarirono con la terapia specifica dopo l'insuccesso della opoterapia.

La medicazione bismutica diede buoni risultati in due casi di alopecia areata in pazienti, nei quali non era dato rilevare nessun segno di infezione specifica.

Il più probativo è il seguente:

G. M., di a. 7.

Il padre è in America e gode buona salute. La madre è vivente e sana, ha avuto due gravidanze a termine, R. W. negativa anche dopo riattivazione. Il piccolo paziente è stato sempre bene, frequenta la scuola con profitto, è di sviluppo scheletrico regolare, non presenta nessun segno di lue congenita, R. W. dopo riattivazione.

Da 3 mesi presenza al cuoio capelluto di 4 chiazze di area-celsi. L'esame clinico è completamente negativo, tutte le opoterapie tentate sono infruttuose, come pure le applicazioni locali. Dopo un anno di osservazione e di insuccessi terapeutici si decide di tentare la cura specifica. Dopo 2 mesi di tale terapia l'alopecia era guarita.

L'osservazione è interessante non solo perchè dimostra i legami tra alopecia e sifilide congenità, ma anche perchè induce a non scartare definitivamente l'idea dell'infezione sifilitica, in assenza di qualsiasi segno sierologico e clinico di questa malattia proteiforme.

Come si vede dall'esposizione dei fatti qui riferiti le mie ricerche sull'alopecia in genere non hanno portato alla conoscenza di un quid di nuovo, ma servono bene a fissare dei punti che meritano tutta la considerazione e che spesso non sono sufficientemente valutati.

CONCLUSIONI GENERALI.

Lo studio di 80 malati di alopecia (alopecia da seborrea casi 3, alopecia universale casi 4, alopecia areata nelle sue varie forme casi 73) ha rivelato in un certo numero di casi una distonia vago-simpatica, riportabile in alcuni casi chiaramente ad una disfunzione tiroidea, come ha dimostrato la opoterapia.

La relazione di causa ad effetto tra disfunzione tiroidea ed alopecia, stabilita con il soccorso della opoterapia, viene confermata dall'assenza nei soggetti esaminati di ogni altro fenomeno morboso svelabile con i nostri mezzi di indagine biologica e clinica.

L'insuccesso terapeutico verificato con la somministrazione di altri preparati ghiandolari, quando l'organo-terapia tiroidea falliva, se non porta ad escludere l'importanza dell'ipofisi, ovaio, surrene nella genesi della alopecia areata, conferma indirettamente quella della ghiandola tiroide.

Il distiroidismo, causa dell'alopecia è legato qualche volta alla sifilide congenita od acquisita. Una alopecia universale pare che possa sopravvenire al seguito di una infezione sifilitica acquisita, come sintoma tardivo di essa, patogeneticamente legata ad un distiroidismo.

Nella genesi dell'alopecia deve essere assegnata una parte non trascurabile all'infezione spirochetica congenita.

La medicazione specifica sarebbe da tentare anche in quei pazienti clinicamente e sierologicamente indenni, dopo l'insuccesso di altre terapie, potendo talvolta portare a guarigioni insperate.

Nei 3 casi di alopecia da seborrea affezione indubbiamente legata alla evoluzione sessuale, non si è avuto nessun vantaggio dalla opoterapia in genere e specialmente da quella ovarica, e ciò induce a ritenere che essa è condizionata da fattori ereditari.

In complesso si può ritenere che nella eziologia della alopecia interviene una causa primaria che frequentemente è la sifilide, specialmente congenita, un meccanismo secondario endocrino (tiroideo) o endocrino-simpatico.

BIBLIOGRAFIA.

ARTOM. *La ghiandola tiroide in dermatologia.* Giorn. It. Mal. Pelle, 1927, fasc. 2.
BERTACCINI. *La ghiandola tiroide in dermatologia.* Ibid.
DARIER. *Précis de dermatologie.* Masson, Paris, 1923.
HELLER. *Diffuse spezifische Alopezie in Spätstadium der Syphilis.* Derm. Zeit., fasc. 1-2, 1926.

JEANSELME. *Sur quelques facteurs étiologiques de la pelade.* Journ. de méd. et chir. pratique, 10 aprile 1921.
LÉVY-FRAENKEL et JUSTER. *La pelade: notion actuelles sur ses causes, son mécanisme et sur son traitement.* Journ. de méd. de Paris, 1925, pag. 631.
LÉVY-FRAENKEL. *La pelade, syndrome d'irritation vago-sympathique.* Soc. de Derm., 9 marzo 1922.
LÉVY-FRAENKEL et JUSTER. *Recherches sur le mécanisme physiopathologique de la pelade.* Ann. de Derm. et Syph., n. 4, 1928.
MOUTTIER e LEGRAIN. *La pelade traumatique.* Ann. de Derm., n. 4, 1928.
SABOURAUD. *Entretiens dermatologiques à l'école Lailler.* Ann. de Derm. et de Syph., 1921, n. 11; Masson, 1924, Paris.
POLLAND. *Der Haarausfall, seine Ursachen und nene Wege zu seiner Bekampfung.* Zentr. f. Haut. u. Geschlecht., fasc. 9-10, vol. 22, 1927.
SÄMBERGER. *Séméiologie des malad. de la peau.* Prag, 1925.
SANNICANDRO. *Sulle endocrinidi della sifilide congenita.* Il Dermosifilografo, 1926, n. 9.
SPARACIO. *La ghiandola tiroide in dermatologia.* Giorn. It. Mal. Pelle, n. 2, 1927.
STEIN. Archiv f. Derm. u. Syph., 145. *Kongressbericht*, cit. da POLLAND.
WINSTEL. *Glandes endocrines et dermatoses.* Tesi di Parigi, 1924.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXVII Roma, 1° Luglio 1930 Num. 7

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - R. GOSIO e A. DI NATALE: *Sulla funzionalità del midollo osseo nella tubercolosi polmonare. Dati ematologici e istologici.* — II. - G. F. CAPUANI: *La colloido-labilità plasmatica nella tubercolosi.* — III. - G. SABATINI e M. PAZZI: *Modificazioni del tasso glicemico indotte negli individui iperglicemici e glicosurici da minime dosi di sali dei metalli oligodinamici.* — IV. - R. CARUSI: *Sulle secrezioni pancreatiche.* Nota III: *Le secrezioni pancreatiche dopo l'iniezione di peptone.* — V. - M. SCELBA: *Pulpitis da Streptococcus viridans. Endocardite lenta. Noduli fibrosi periarticolari.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. V. ASCOLI.

Sulla funzionalità del midollo osseo nella tubercolosi polmonare

Dati ematologici e istologici

per i dottori R. GOSIO e A. DI NATALE.

Lo studio delle condizioni dell'apparato emopoietico in una malattia ad inizio subdolo ed evoluzione multiforme, il più spesso cronica quale è la tubercolosi, presenta delle difficoltà non comuni nel discernere quanto alla forma morbosa stessa possa esser dovuto in linea diretta e quanto sia conseguenza del terreno nel quale la malattia si svolge, rappresentato sia da speciali condizioni costituzionali o da esiti di affezioni pregresse di varia natura, sia dallo svolgersi di affezioni concomitanti: tutti elementi questi che vengono a sommare degli effetti dannosi sullo « stato » e quindi sulla funzionalità del midollo osseo.

È innanzitutto necessario tener conto del modo di reagire che di per sè il midollo osseo può presentare in alcuni soggetti; infatti sappiamo che anche in rapporto agli organi sanguificatori, prevalgono nel rispondere agli stimoli delle influenze di natura costituzionale, che vanno probabilmente dal fisiologico fino al patologico e formano la caratteristica di determinati gruppi di individui. Nella evoluzione del processo tubercolare appunto è ben noto quanta importanza sia stata data alla costituzione individuale o meglio alla ereditarietà costituzionale, per cui la ma-

lattia può svolgersi su un terreno costituzionalmente predisposto, minorato, od in condizioni speciali di reazione, oppure in individui precedentemente sani, in cui i singoli apparati somatici possiedono intatte le normali forze di riserva e si trovano quindi in stato favorevole per una intensa reazione.

Nell'interpretare i risultati ematici della funzionalità midollare, di recente si è richiamata appunto l'attenzione sulle condizioni istologiche del tessuto sul quale la reazione si svolge, perchè il midollo osseo essendo particolarmente sensibile a tutti gli stimoli può essere modificato, oltre che come facente parte di una determinata costituzione generale, in conseguenza di speciali abitudini di vita, ed in modo deciso sotto l'azione degli stimoli morbosi acuti e cronici.

A seconda dell'aspetto citologico, che è riportabile in generale alla qualità ed alla intensità degli stimoli, si possono verificare tutte le gradazioni tra un midollo costituito in prevalenza da elementi maturi, e quello a cellule indifferenziate, sempre che esso sia ancora in grado di reagire validamente (Yamamoto). Orbene alle diverse condizioni istologiche del tessuto emopoietico, a traverso la sua funzionalità, dovrebbe corrispondere un diverso aspetto del reperto ematologico, ma ciò non costituisce una legge generale, poichè non di rado l'osservazione comparata dimostra una netta dissociazione di reperti; in ogni modo, soltanto quando il tessuto midollare reagisca con un reperto ematico di una certa intensità, è possibile risalire da questo allo stato istologico degli organi sanguificatori.

Non così accade invece quando il tessuto emopoietico sia profondamente alterato nella sua struttura, specie quando la scarsità degli elementi nobili rispetto ad un prevalere del tessuto reticolare vi abbiano creato uno stato di aplasia. Allora non solo il sangue periferico non può più essere lo specchio fedele della funzionalità del midollo, ma può anche mentirne le condizioni reali lasciando prevalere elementi di diverso significato e di altra origine. Ciò appunto si può verificare quando da lungo tempo delle cause tossiche generali abbiano « *cachetizzato* » insieme ad altri sistemi, il più sensibile tra essi, quale è appunto il midollo emoformatore.

Tenendo conto di tutti questi fattori appare sempre più notevole la necessità di fissare le caratteristiche e i limiti nei quali può svolgersi la funzionalità del midollo osseo in ciascun caso, per risalire poi all'influenza morbosa che su di esso esercita la malattia in atto.

Il probelma di interpretare la funzionalità midollare nella tbc. polmonare si presenta quindi estremamente vasto e difficile poichè si connette con quello delle infezioni in generale, del quale capitolo costituisce parte intimamente connessa; di più in esso si dovrebbe intravedere, secondo lo indirizzo dato alle ricerche, la specificità del processo morboso anche rispetto al modo di reagire del midollo osseo.

Queste considerazioni spiegano la complessità dei risultati che si possono ottenere e fissano il valore che ad essi va attribuito con discernimento, per non cadere in giudizi assiomatici generici, che dal reperto ematologico di un limitato numero di casi valgano a creare una media assoluta che ci autorizzi a risalire alla funzionalità del midollo osseo sotto l'azione

del processo tubercolare. Oltre questo, il tipo assunto dalla forma morbosa, il suo andamento e la sua durata, possono creare diverse intensità e qualità di reazione e quindi diversi risultati apprezzabili.

Seguendo sistematicamente numerosi ammalati, i quali presentavano lesioni specifiche del polmone, in vario grado di evoluzione, in periodo più o meno avanzato, con durata varia dall'inizio dei primi sintomi morbosi, ci siamo resi conto della diversità dei reperti che si possono rilevare nei vari ammalati ed anche nello stesso ammalato a seconda del periodo di osservazione, senza che le caratteristiche della reazione midollare si siano dimostrate degne di assumere un valore « specifico ». Tuttavia dal punto di vista puramente ematico, esporremo quanto ci ha consentito di concludere lo studio dei nostri casi in rapporto alle molte osservazioni fatte dagli AA. e cercheremo di fissare alcuni dati che sembrano i più caratteristici, e la cui giusta interpretazione potrà talvolta permettere un giudizio approssimativo sulle condizioni reali del midollo osseo e quindi sulla sua capacità funzionale.

A questo fine approfittammo del riscontro istologico potuto compiere in tredici casi. Era nostro intento procedere nell'uomo alla biopsia del midollo in vario periodo di evoluzione della tbc. polmonare, come già si è fatto per altre malattie nella Clinica Medica di Roma, ma siamo stati costretti a giudicare su reperti terminali prelevando i preparati a pochi minuti dall'esito letale per il pericolo che presenta la biopsia del midollo in un periodo grave infettivo in soggetti debilitati e suscettibili, specie per la facilità con la quale si potevano provocare dei processi suppurativi. In altra nota, potremo seguire l'aspetto istologico del midollo in vario periodo evolutivo della infezione sperimentale.

*
* *

È comune in ogni caso rilevare i caratteri di un esame ematologico, ma non così semplice giudicare i rapporti di tale risultato con la malattia in atto. Un'anemia più o meno accentuata in un tubercoloso è messa di solito in dipendenza con la più o meno grave intossicazione creata dal diffondersi della forma morbosa e più direttamente, secondo le vedute moderne, dovuta all'azione delle tossine bacillari sul midollo osseo, e mantenuta per scarso potere rigenerativo da alterata funzionalità delle ghiandole a secrezione interna, specie del fegato intossicato e leso; ma può anche essere influenzata dalla diversa attività eritropoietica nei varii soggetti, od intensificata da fatti emorragici specifici o secondari, ed ancora da fenomeni emolitici che avvengono nella circolazione generale per la presenza di emolisine batteriche specifiche (Kann) o da germi associati, che agiscono sugli eritrociti meno resistenti provenienti dal midollo osseo intossicato. Una leucocitosi neutrofila può essere l'espressione di un'attiva reazione midollare a seguito dell'accentuarsi dell'anemia, può essere anche il segno reattivo che segue transitoriamente lo stimolo midollare acuto creato da una emottisi, ed anche l'indizio di una infezione grave a rapida evoluzione che si svolge su terreno fortemente reagente, ed infine il più frequentemente è l'espressione di infezioni associate. Comunque nella sua valutazione intervengono i criteri di durata e di intensità, potendo la leuco-

citosi modificarsi nella sua entità e nella sua morfologia, essere permanente o transitoria, il che equivale a poterla considerare come un fenomeno acuto o cronico. Una leucocitosi con linfocitosi può essere un indice di vario significato: spesso è interpretata come indizio di processo torpido, può essere ritenuta l'espressione di una « *Costituzione linfatica* » del soggetto in cui la malattia si svolge e nel quale lo stimolo ha portato ad una reazione di quei tessuti che maggior sviluppo hanno assunto in quel determinato individuo, può rappresentare la natura prevalentemente ghiandolare della forma e può ancora essere un risultato relativo ad una neutropenia assoluta. Una leucocitosi normale, quando sopravvenga dopo una intensa leucocitosi, può significare il primo segno di arresto della abituale iperfunzione midollare e costituire un punto di passaggio ad una leucopenia di cattiva prognosi; può inoltre rappresentare un'indifferenza midollare rispetto alla scarsa entità del processo morboso, mentre in altri casi il prevalere nella formula di alcuni tipi di elementi può, nonostante un numero normale di leucociti, assumere uno speciale significato. Una leucopenia con neutrofilia relativa in una fase iniziale può riscontrarsi nei processi circoscritti, in soggetti con scarsa reattività midollare, una leucopenia con linfocitosi può indicare una particolare attività del sistema linfoide indipendentemente da quello del midollo osseo od essere il segno di una funzionalità midollare affaticata ed esaurita. Comunque il giudizio è sempre subordinato in ogni singolo caso all'insieme dei caratteri ematologici ed al succedersi dei fenomeni clinici.

Da quanto si è detto risulta che il sintoma ematologico è lo stesso in più casi: ma come diversa ne appare la interpretazione! Si può dire che ogni reperto esprima una condizione particolare di funzionalità emopoietica in rapporto al terreno, all'entità dello stimolo, alla sede ed al diverso tipo morboso assunto dalla malattia, onde ne viene che uno stesso risultato prende significato diverso da caso a caso, assume in un dato momento evolutivo un notevole valore nel giudizio diagnostico e prognostico e può caratterizzare un fenomeno isolato o spiegare il succedersi dei sintomi morbosi, essendo o no in relazione diretta coll'infezione tubercolare.

***

Partendo da questi criteri ci rendiamo conto della relativa importanza che assumono gli schematismi che si vengono a proporre come espressione delle diverse forme di tbc. colte in vario periodo evolutivo. In tali lavori statistici, ogni reperto necessiterebbe di una valutazione di tutte le circostanze dianzi esposte, il che del resto riuscirebbe difficile e spesso impossibile enunciare caso per caso.

Dal complesso delle ricerche e dalla consultazione di molta letteratura si possono tuttavia tracciare le direttive del comportamento ematologico della tubercolosi (circoscritto il campo alla tbc. polmonare) con criteri ampi di osservazione (ma sempre riferibili al sommarsi di determinate condizioni), accettando in tesi generale il reperto ematico come espressione della funzionalità midollare, ben conoscendo che tuttavia esistono delle circostanze nelle quali questo concetto non è applicabile.

L'anemia dei tubercolosi ha tutte le caratteristiche di un'anemia secondaria che nel periodo florido subisce delle oscillazioni e solo raramente può spingersi fino al tipo grave « perniciosiforme » in alcuni stadi terminali. Aubertin la definisce « un'anemia plastica con scarsa reazione midollare » ciò che in sostanza significa uno stato di transizione tra le forme nettamente plastiche e quelle aplastiche. Il valore globulare è per lo più basso, sono in genere assenti o scarsissimi i gl. rossi nucleati, in determinate contingenze (es. emottisi), poco al disopra del normale le emazie granulo-filamentose. L'osservazione a fresco mostra un colorito uniforme pallido delle emazie, senza o con scarse differenze di forma e di volume, cioè senza quei segni che attestano un midollo fortemente reattivo. Solo raramente dagli AA. è citata una forma di anemia del tipo grave pernicioso (Aubertin) oppure con forte reazione midollare (Landouzy), forme che del resto sono ancora oscure e sembra corrispondano a localizzazione diretta di tubercoli disseminati nel midollo osseo (Cain).

Già accennammo come il principale fattore dell'anemia sia attribuito da alcuni a sostanze emolitiche o meglio proteolitiche di origine bacillare, da altri ad un'emolisi splenica, nonostante che non si sia mai riusciti ad estrarre dagli organi infetti di tubercolosi delle emolisine, nè si sia potuto dimostrare il potere emolitico del bacillo tubercolare. È certo però che l'anemia dei tubercolotici, pur subendo delle oscillazioni in rapporto alle fasi cliniche della malattia, in grado maggiore o minore, nella generalità dei casi, rappresenta un fatto costante, spesso anche quando lo aspetto del malato non fa pensare al grado di anemia che si riscontra invece all'esame ematologico, mentre si può dimostrare con la misurazione della massa del sangue, nelle anemie più accentuate, una pletora liquida di compenso che riporta a valori anche più alti della norma, la massa totale. Così che, con un rapporto di massa corpuscolare del sangue realmente diminuito, la massa totale può apparire normale od anche aumentata se si prende in considerazione il forte deperimento di alcuni tubercolosi e quindi un rapporto tra massa e peso corporeo notevolmente alterato (1). Nel lungo decorso che può presentare la malattia a seconda dei vari soggetti il midollo osseo è per lo più sempre in grado di mantenere l'anemia ad un livello medio, più costantemente basso si mantiene il tasso emoglobinico che si aggira tra i 40 e i 60 della scala di Fleischl. Ciò trova ragione nel fatto che le cellule giovani immesse in circolo risultano poverissime di Hb. come si rinvengono nella loro sede midollare.

Oltre l'anemia propria dei tubercolotici bisogna tener conto delle accentuazioni che questa può subire col sopraggiungere di eventuali emottisi, e non di rado in un andamento monotono del reperto ematico esse ci possono dare la prova del grado di funzionalità del midollo osseo, poi-

(1) Vanno nettamente separate dal comportamento abituale quelle forme di tubercolosi che interessanno soprattutto la milza, provocando una sindrome clinica ben definita sotto il nome di « policitemia tipo Vaquez » e nelle quali i rapporti ematici risultano del tutto capovolti rispetto a quanto si è finora detto, potendo il numero dei gl. rossi raggiungere cifre elevate fino a 7-8.000.000, e la quantità di Hb essere pertanto alta, senza che la massa globale sia costantemente aumentata. La valutazione di questi casi rari esula dal compito nostro, e ci riporta ad un capitolo di patologia tuttora discusso.

chè come abbiamo qualche volta riscontrato, allo stimolo improvviso creato da una forte perdita di sangue, seguono delle risposte attive che in poco tempo riparano la perdita rapida subita e talora anzi migliorano le condizioni ematiche preesistenti, con aumento di gl. rossi, presenza di leucocitosi con discreta percentuale di elementi immaturi, di emazie basofile e granulo-filamentose e, più raramente, di normoblasti: tutti fattori che rivelano la potenzialità della rigenerazione midollare. Spesso invece per quelle emorragie che avvengono negli stadi terminali, in individui tarati ed in soggetti il cui midollo ha esaurito, per cause dirette e indirette rispetto alla malattia attuale, le sue riserve di iperattività, non si verificano più i risultati dello « stimolo emorragico ».

Va aggiunto che non di rado nelle forme a lenta evoluzione, con focolai che si avviano alla sclerosi, mentre vengono invasi perifericamente altri territori di parenchima polmonare, abbiamo potuto assistere a degli sbalzi notevoli della quantità dei gl. rossi, sempre con scarso aumento relativo dell'emoglobina, così che in esami praticati a breve distanza di tempo furono trovate variazioni di 300-500 mila gl. rossi, e ciò quasi sempre in individui in cui l'anemia non aveva ancora raggiunto valori molto accentuati. Per contro la determinazione colorimetrica dell'Hb. anche in coincidenza di questi sbalzi soleva permanere all'incirca invariata. Tali oscillazioni sono caratteristiche di alcuni tubercolosi e così rapide a verificarsi da far pensare a delle piccole crisi emolitiche periodiche che trovano riscontro nella anemizzazione, nella urobilinuria transitoria e rispettivamente nel miglioramento dell'anemia nei limiti su esposti, e provati oltre che dalla determinazione quantitativa dei gl. rossi, anche dalla comparsa di elementi di reazione con fugaci leucocitosi, mentre lo studio della resistenza globulare non dimostra mai alterazioni, e la ricerca di emolisine nel siero dà costantemente esito negativo.

Lo studio istologico del midollo osseo rivela a carico della serie rossa delle variazioni essenzialmente quantitative del numero percentuale degli elementi a seconda che l'esito letale sia avenuto in soggetti che hanno mantenuto un certo grado di reattività con riparazione parziale stazionaria dell'anemia, confermata dal reperto pressochè costante di elementi giovani identificabili colla tecnica della colorazione vitale. In questi soggetti in cui l'anemia non è stata mai molto accentuata, e si accompagnava a segni reattivi anche della serie leucocitaria, abbiamo ritrovato nelle sezioni di midollo osseo e nei preparati per striscio una percentuale pressochè normale di gl. rossi in vario stato di maturazione con un aumento delle figure di divisione a nuclei plurigemmati, mentre lo studio morfologico della serie bianca forniva il quadro di un midollo promielocitario maturo, in cui cioè gli elementi in via di maturazione prevalgono sugli elementi indifferenziati e questi a loro volta sulle cellule reticolari. Invece quando la malattia si svolge in individui che finiscono col presentare una costante scarsa reattività, per lo più in forme che datano da lungo tempo o qualche volta rapide, estremamente gravi, con anemia accentuata progressiva e scarsa leucocitosi reattiva fino a leucopenia, noi riscontrammo che la serie rossa era nel midollo in forte diminuzione percentuale, con scarsissime forme di divisione, mentre anche nelle sedi di maggior formazione, nel midollo co-

stale e sternale, si vedono lacune dilatate con lobuli di grasso attorno ai quali i residui della serie rossa sono ridotti in esili travate cellulari in mezzo ad isole in cui prevalgono i caratteri di cellule indifferenziate, con qualche elemento piccolo vacuolizzato, e nucleo multilobato che circonda qualche eritroblasto in grado vario di maturazione, ma sempre in una trama istologica con evidenza delle cellule reticolari, talune contenenti frammenti globulari o tracce di emosiderina, ed aumento del tessuto fibrillare di sostegno in una accentuata trasformazione grassa circostante.

Ritorneremo sull'argomento con l'esame diretto dei preparati di midollo osseo; per ora erano necessarie le linee generali del riscontro istologico midollare cui corrisponde il reperto ematologico dell'anemia descritta.

*
* *

Più complesso riesce lo studio del comportamento del tessuto mieloide e linfoide. « Nulla è più difficile a definirsi in senso generico che la formula leucocitaria della tubercolosi » afferma Clerc, poichè essa segue le *poussées* evolutive, le recrudescenze o le remissioni della forma; nello stesso malato si osservano, periodi di polinucleosi seguiti da mononucleosi a volta caratterizzati da eosinofilia. Anche l'età e lo stato immunitario che l'organismo raggiunge col progredire della vita, devono essere presi in considerazione per giudicare il quadro reattivo leucocitario di fronte alla infezione tubercolare, poichè soltanto l'organismo vergine da ogni pregressa influenza morbosa risponde agli stimoli con la sua piena attività reattiva.

D'Oëlsnitz avendo studiata la formula leucocitaria nelle differenti forme di tubercolosi infantile dichiara che l'iperleucocitosi specialmente polinucleare si può incontrare in tutti i periodi della malattia; ma che ha un significato diverso se la lesione tubercolare è chiusa o aperta; nella prima denota la resistenza dell'organismo, nella seconda il sopravvenire dell'infezione secondaria e da ciò un prognostico favorevole o sfavorevole.

Hirschfeld ha trovato nella tubercolosi infantile a prognosi benigna linfocitosi ed eosinofilia; nelle forme con prognosi infausta l'eosinofilia scomparirebbe.

Richard ha osservato in varii periodi evolutivi la formula leucocitaria di ciascun malato, e conclude che questa si comporta differentemente secondo il decorso più o meno rapido del processo morboso, nel senso che nei casi a lento decorso trovò lieve leucocitosi (massimo 10.000 gl. b.) con linfocitosi ed eosinofilia senza aumento dei monociti, mentre nei casi ad evoluzione rapida trovò iperleucocitosi con polinucleosi neutrofila e diminuzione dei linfociti ed eosinofili; egli chiama « formola di decadimento » quella in cui non si riscontrano eosinofili, fatto questo facile a verificarsi quando intervengono infezioni associate.

A grandi tratti concordano con i risultati di Richard quelli ottenuti da Bezançon e De Serbonnes studiando separatamente ogni riaccensione del processo. In ognuno di questi episodi si può distinguere un periodo di ascesa con polinucleosi moderata ed ipoeosinofilia (talora scomparsa di eosinofili) seguito da un periodo di acme in cui cessa la leucocitosi e predominano nella formula i mononucleari, normali sono gli eosinofili; in un terzo periodo compare eosinofilia (fino al 10-12 %) che può persistere a lungo fino al successivo riaccendersi del processo.

Josuè afferma che sia nelle infezioni localizzate che generalizzate il midollo osseo reagisce nell'uomo come nell'infezione sperimentale, e cioè con delle poussées mielocitarie intense; tale reazione nelle infezioni prolungate, croniche, come la tubercolosi polmonare può prendere un'intensità insolita.

Per Giudiceandrea all'inizio della tubercolosi polmonare la formula più comune sarebbe: numero dei leucociti normale, lieve neutrofilia, lieve eosinofilia; diminuzione del numero assoluto dei linfociti, con aumento delle forme piccole di essi.

Per Halbron il numero dei globuli bianchi è poco modificato nella tubercolosi iniziale, mentre in quella avanzata specialmente con le infezioni associate, si produce leucocitosi nella quale i linfociti diminuiscono in quasi tutti i casi, i mononucleari aumentano considerevolmente senza che superino i polinucleari, gli eosinofili diminuiscono tanto quanto più avanzata è l'infezione. L'aumento degli eosinofili dimostrerebbe anche per questo autore la resistenza del soggetto, e accerterebbe una fase di miglioramento. Simon e Spillmann trovano, genericamente, nei casi gravi, leucocitosi polinucleare, in quelli meno gravi invece mononucleosi.

Duperié conchiude per una iperleucocitosi e neutrofilia nella tbc. polmonare evolutiva, per una linfocitosi, mononucleosi ed eosinofilia nelle forme tendenti alla guarigione.

Medlar e Kastlin nei processi torpidi e miti segnalano un certo grado di neutrofilia, espressione solita anche in assenza di infezione secondaria; in tali condizioni l'abnorme aumento dei neutrofili significherebbe per questi autori l'impiantarsi e l'evolversi di un processo di caseificazione.

Oddo e Monier dopo l'emottisi riscontrarono diminuzione di monociti, i quali se la tbc. evolve favorevolmente aumentano poi più che di norma, in caso diverso invece diminuiscono, mentre aumentano i neutrofili.

Solis-Cohen e Strichler credono che una linfocitosi a spese dei polinucleati denoti un miglioramento nell'evoluzione della malattia.

Aubertin sostiene che la polinucleosi è abituale anche malgrado una possibile leucopenia ed esiste spesso un certo grado di mielocitosi.

Miller e Margaret Reed videro nelle forme evolutive una forte leucocitosi con polinucleosi e diminuzione di linfociti ed eosinofili, i monociti rimanevano invariati.

Franco non ha mai riscontrato scomparsa degli eosinofili e può affermare che la formula è normale nella tubercolosi polmonare iniziale, mentre nella tbc. torpida presenta linfocitosi relativa con neutropenia costante e lieve eosinofilia, ed in ultimo nella tubercolosi evolutiva, neutrofilia con eosinofili normali, raramente diminuiti.

Parides T. Panza e D. Ducco concludono dopo le loro ricerche che nella formula leucocitaria si possono avere le seguenti variazioni:

1) linfocitosi alta iniziale che diminuisce nei periodi avanzati della tubercolosi;

2) leucocitosi alta che si esagera quando intervengono infezioni associate;

3) monocitosi variabile secondo la *poussée* evolutiva, maggiore quando inizia la miglioria, minore quando progredisce l'evoluzione della tbc.;

4) eosinofilia da mettersi in rapporto alla miglioria clinica od alla natura morbosa (tubercolosi fibrosa o cirrotica).

Soltanto Cunninghan e Tompkins affermano che nell'85 % dei loro casi si apprezzava una reazione monocitica, la quale diminuiva nelle migliorie, per cedere il posto ad una linfocitosi, mentre si accentuava col progredire dell'infermità. Questi AA. parlano quindi in tesi generale di « reazione monocito-linfocitaria ».

Dominici distingue il reperto istologico del midollo osseo di certe tubercolosi umane che colpiscono specialmente gli apparecchi a struttura linfoide (tbc. intestinale e mesenterica) nelle quali si verificano delle *poussées* intense di mononucleari e che egli riporta alla « serie linfocitica ».

Weicksel afferma che i linfociti debbono intervenire nel processo di guarigione, però la linfocitosi non è specifica perchè si riscontra in diverse malattie infettive, dopo le intossicazioni e in genere dopo l'introduzione nell'organismo di proteine eterogenee. Una linfocitosi che tende a salire nel decorso della tubercolosi ha un prognostico buono, sarebbe il segno della resistenza dell'organismo all'infezione.

Palacio e Carronzino hanno osservato che l'indice linfocitario varia considerevolmente nelle diverse forme clinico-anatomiche della bacillosi polmonare in attività: nelle forme evolutive si mantiene sempre al di sotto del normale; nelle stazionarie è quasi normale; nelle regressive è sempre aumentato, donde il suo valore prognostico.

Alcuni osservatori giungono ad assegnare all'esame del sangue una grande importanza diagnostica specialmente all'inizio della malattia e raccomandano di tener conto di essa « perchè i mutamenti della formula leucocitaria sono precoci anche nelle forme iniziali e preannunziano le complicazioni » (Verdes Montenegro).

Quasi tutti gli Autori sono concordi nel ritenere che costituisce un grave prognostico nella tubercolosi avanzata la leucopenia assoluta e relativa di neutrofili la quale può succedere ad una leucocitosi. (Blum, Simon e Spillmann, Kirovich, Ricca, Barberis, ecc.).

* * *

Pochi sono fra tanto materiale di studio i dati costantemente positivi, e perciò utilizzabili da un punto di vista generico a scopo clinico; altri elementi sono incerti od infine spesso decisamente contradditori.

Questi dati di fatto trovano riscontro con tutta probabilità nelle molteplici cause dirette ed indirette che pongono l'individuo in cui si svolge la malattia in condizioni rispettivamente diverse di reazione al processo tossico generale e specifico.

Lo spoglio della letteratura ci riporta sempre le stesse affermazioni che cercando di definire il comportamento ematologico nella tubercolosi, contribuiscono genericamente con delle tavole rappresentative, le quali conservano il valore della singola osservazione e nell'insieme vengono a negare una « specificità » del reperto ematico, ribadendone l'incostanza dovuta ad una serie di fattori variabili da caso a caso.

Era comune un tempo ritenere caratteristico dell'infezione tubercolare, specialmente negli stadi iniziali e nel periodo in cui la tbc. è pura, il prevalere nella formula leucocitaria dei linfociti e si voleva vedere in questo dato di fatto da un lato l'espressione di una specificità verso questi elementi, la cui prevalenza è mantenuta ed accentuata dalle ripetute *poussées*

di lesioni bacillari, e dall'altra l'espressione del terreno nel quale la malattia si viene svolgendo. Questo concetto si è venuto modificando dopo che le ricerche hanno potuto concludere che la percentuale di reperti in cui la serie linfoide dimostra un certo grado di predominio non supera altre possibilità o non è costante nello stesso caso, ed è solo più frequente nelle forme che colpiscono gli apparecchi a struttura linfoide (forme ghiandolari, tbc. intestinale, mesenterica) ed in quei soggetti classificati « di costituzione linfatica » con espressione ematologica in una più o meno accentuata mononucleosi. Senza entrare in discussione su questo tema per una distinzione di queste forme, possiamo dire in relazione a quanto abbiamo riscontrato, che nella tbc. polmonare in evoluzione, comprendendo globalmente tutte le forme sin dal loro inizio, il reperto leucocitario è quanto mai incostante e non può essere nella percentuale classificato come prevalentemente linfocitario, talora anche quando vi predomina una « mononucleosi ».

Nelle forme di tbc. polmonare, iniziali, a lenta evoluzione, il numero dei leucociti, a meno che non intervengano complicazioni e speciali condizioni morbose, oscilla in genere nei casi osservati tra 5 ed 8 mila elementi, mentre il rapporto percentuale della formula leucocitaria eseguita su forte quantità di cellule per ciascun preparato, dimostra solo nel 28 % dei casi una prevalenza degli elementi mononucleati che hanno delle variazioni massime dal 30 al 40 %. Ma come è stata richiamata l'attenzione sulla giusta interpretazione che si deve dare in alcune malattie alla presenza di elementi mononucleati che una volta erano sommati per la loro relativa piccola quantità percentuale in una unica « mononucleosi » così, anche nella tbc. bisogna accuratamente discernere se nel numero dei mononucleati non vi siano compresi elementi che per la loro particolare morfologia non rientrino nel gruppo monocitario od istiocitario, come espressione di una reazione più o meno accentuata del sistema reticolo-endoteliale, più che di una reale linfocitosi. La stessa classificazione fra linfociti piccoli, medi e grandi, i varii tipi di mononucleati in diverso stato di maturazione e di diversa origine, hanno indotto qualche volta in errore, e ne è prova l'esempio della febbre tifoide, nella quale l'antica tipica linfocitosi oggi, con la più minuta tecnica di colorazione degli elementi e la più fine indagine istologica, ha ceduto il posto ad una reale monocitosi sostenuta oltre che dall'esame dei preparati ematologici, anche dal reperto istologico che rivela i rapporti diretti della malattia con il sistema reticolo-endoteliale (Merklen e Wolf, Esposito). D'onde la necessità nella infezione tubercolare di tener questo in considerazione pari alla sua importanza diretta, considerando a parte la sua espressione nel torrente circolatorio, in cui viene a costituire una serie di elementi che accanto alla mieloide e linfoide è probabilmente quella che, come in molte infezioni acute e croniche, costituisce la più direttamente interessata e la cui reazione in circolo sta a rappresentare un vero elemento specifico rispetto alla malattia.

Anche ricerche sperimentali negli animali hanno dimostrato la elettività del sistema reticolo-istiocitario (Volterra) nel rispondere agli stimoli specifici tubercolari. Oliver, inoculando bacilli tubercolari per trapanazione del midollo osseo a livello della metafisi, ha trovato che le cellule che reagiscono sono gli istiociti che limitano gli spazi venosi del midollo. Queste cellule, che si colorano nelle colorazioni vitali, diventano rotonde, aflui-

scono al punto di iniezione, si vacuolizzano, e si riuniscono formando cellule giganti e includendo bacilli di Koch.

Maximow ha ricorso alle culture dei tessuti e degli elementi del sangue in vitro, cui aggiungeva bacilli di tbc. umana, per ricercare l'origine delle cellule epitelioidi del tubercolo e delle cellule giganti.

L'A. potè ottenere in tal modo una simbiosi delle cellule con germi tubercolari e seguire, sulle culture fatte in serie, la trasformazione graduale degli elementi cellulari. Ha potuto allora constatare come le cellule epitelioidi e le cellule giganti siano di doppia origine: esse si sviluppano, sia dalle cellule migratrici del tessuto, sia, nel caso di cultura dei globuli bianchi, dai leucociti mononucleari. Pare che i linfociti non si trasformino in cellule epitelioidi fagocitarie.

Doan e Sabin in seguito ad infezione tubercolare sperimentale ritrovano in circolo, specie nei processi che interessano le sierose, elementi che nell'insieme si possono comprendere per la loro morfologia nel grande gruppo istiocitario per cui parlano di « fattori irritativi » delle sierose stesse. E Bignami ha illustrato nelle sierositi specifiche la presenza in circolo di speciali cellule istiocitiche che ricordano con la loro morfologia quelle fisse delle sierose normali, probabilmente mobilitate in circolo dallo stimolo specifico.

In un recente lavoro Campanacci e De Filippis deducono da esperienze personali la probabile « influenza del fattore tubercolare sulla mobilitazione di elementi istiocitari circolanti », ed a provocare tale reazione ritengono giustamente debba partecipare nel maggior numero dei casi tutto l'organismo.

Se si tiene conto delle diversità morfologiche riscontrate nelle varie cellule descritte, probabilmente in rapporto alla varia origine di esse ed alla diversa intensità dello stimolo esercitato su di un determinato territorio, (che a sua volta presenta diverse condizioni di resistenza), noi dobbiamo constatare, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che tutti questi elementi hanno una base morfologica assai somigliante e dei rapporti funzionali costanti, così da ritenere che essi appartengano con varia gradazione evolutiva alla grande famiglia reticolo-istioide, cui così intimamente risulta legata l'origine di alcune forme di mononucleate circolanti.

Per queste ragioni oggi si rende necessario di continuare lo studio anatomo-patologico completo del sistema reticolo-endoteliale nell'infezione tubercolare, e per l'importanza che esso assume nel combattere le infezioni in genere e nella determinazione dei processi immunitari. Questo studio deve tener conto della multiformità del processo morboso, e sebbene la più moderna tecnica che ci ha posti in grado di porre in rilievo il sistema unitario reticolo-endoteliale, permetta di individualizzare gli elementi, spesso non ne facilita lo studio dal punto di vista patologico. La stessa classificazione degli elementi istiocitari che possono essere mobilitati in « cellule endotelioidi, reticolari, monocitoidi, linfocitoidi » rende più ardua una netta distinzione.

Dobbiamo ricordare ancora che non è risolta la questione della relazione esistente tra monociti e sistema istiocitario; per alcuni AA. anzi questi due termini non implicano nessun legame di dipendenza, per cui i monociti rappresentano una classe a sè di incerta origine.

D'altra parte però da molti altri AA. sono riconosciuti degli stretti rapporti morfologici e fisiologici fra monociti e istiociti circolanti e quindi con le diverse varietà di cellule in vario grado di evoluzione del sistema istiocitario fisso (Kiyono, Aschoff, Schittenhelm, Erhardt, Simpson, ecc.). Così l'indagine clinica in attesa che meglio vengano definiti i limiti di reazione del sistema istiocitario accanto a quello mieloide, nell'apprezzare i reperti è costretta a constatare soltanto la frequenza colla quale il reperto istiocitario del sangue periferico va congiunto a mononucleosi; d'altra parte però oggi la ricerca e la distinzione generica degli istiociti e dei monociti del sangue circolante è divenuta di facile apprezzamento, per cui si può con sicurezza dettare nella formula leucocitaria dei tubercolosi la loro presenza costante nel sangue periferico e sorvegliare le loro variazioni quantitative e qualitative.

Da parte nostra dobbiamo constatare che questi elementi si sono presentati quasi nell'80 % dei casi di tubercolosi polmonare studiati, in vario grado di aumento, che non di rado fu solo transitoriamente cancellato da passeggere *poussées* di polinucleosi.

Su 200 casi raccolti noi troviamo nel 72 % mancare una prevalente mononucleosi (linfocitosi e monocitosi); di questi 34 presentavano una percentuale normale di polinucleati e 38 una polinucleosi reale; solo nel 28 % dei casi la mononucleosi si presentò costantemente accentuata.

Però è importante rilevare che tanto nei casi con mononucleosi normale che in quelli con mononucleosi abbassata od accentuata il numero dei mononucleati non era costituito quasi mai da una normale o prevalente percentuale di linfociti, ma che il numero di questi era relativamente diminuito rispetto alla presenza, oltre la quantità normale, di numerosi elementi più grossi di un comune linfocita, con nucleo a reticolo cromatico più lasso e meno intensamente colorato, con membrana nucleare e protoplasma più abbondante e pallido contenente scarsi granuli azzurrofili, in quantità oscillante tra 11 % e 21 %. Questi elementi appartengono con sicurezza alla serie dei monociti e tra essi se ne possono quasi sempre distinguere alcuni (2-6 %) con protoplasma a contorni meno regolari, con membrana nucleare meno netta, taluno con nucleolo o piccoli addensamenti cromatinici, cioè con segni di incompleta maturazione.

Nelle forme ghiandolari invece, come risulta concordemente, la linfocitosi raggiunge quasi sempre una percentuale piuttosto alta, fino al 40-50 %, non accompagnandosi in genere, quando è costante, ad aumento notevole del numero totale dei globuli bianchi, nè mai a forte leucopenia; questo criterio ematologico nell'evoluzione clinica della malattia riesce allora notevolmente importante per la diagnosi differenziale con forme di diversa localizzazione ed è l'espressione per lo più di andamento cronico. Però anche nelle forme decorrenti con linfocitosi si può a un certo punto sovrapporre una leggiera leucocitosi reattiva che viene a cancellare la preesistente mononucleosi.

D'altra parte le forme ghiandolari sono più frequenti a riscontrarsi in età infantile in cui, come abbiamo già accennato sopra, il sistema emopoietico si trova in condizioni particolari di reattività rispetto a quello dello adulto.

Quando la tbc. evolve più rapida e specie se dà adito ad infezioni associate, noi possiamo osservare delle modificazioni leucocitarie veramente notevoli, quantitative con un minimo di globuli b. che oscilla dagli 8.000 a 20.000 elementi, con aumento assoluto dei granulociti (80-85 %) e qualitative per comparsa di cellule in via di maturazione tra cui prevalgono indiscreta percentuale mielociti e promielociti neutrofili (fino a 15-20 %).

Si è voluto anche dare importanza al comportamento delle forme eosinofile in queste « leucocitosi evolutive » nel senso che la loro comparsa e la loro presenza costante sarebbe indice di favorevole decorso e la loro assenza di scarsa reazione e rapido esito. Nei nostri casi la eosinofilia non è stata così frequente a riscontrarsi e sempre di modica intensità (2-5 %); in ogni modo essa potrebbe assumere una certa importanza prognostica soltanto quando sia l'espressione pura e costante della normale attività del midollo osseo durante una regolare evoluzione di una forma specifica pura.

Pare però non sempre esatto dare al reperto di eosinofili in aumento una qualche importanza nel giudizio prognostico in tutti i casi, poichè spesso, quando ci si trovi di fronte ad un midollo osseo ancora attivo e fortemente stimolato, si può riscontrare un aumento della loro percentuale e pur tuttavia la malattia essere a breve distanza dalla sua fase conclusiva. Recenti ricerche sperimentali dimostrerebbero non ostante un antagonismo esistente fra eosinofilia ed infezione tubercolare; Campanacci ha constatato negli animali dopo trattamento sia con bacillo di Koch in cultura pura per via endoperitoneale, quanto con escreato sotto cute, che nel sangue periferico si verifica una marcata diminuzione degli eosinofili.

Nessun elemento caratteristico fornisce lo studio dei basofili.

In ogni modo dal punto di vista esclusivamente midollare dalle reazioni ematologiche si può dedurre approssimativamente, in ogni singolo caso, il grado di attività funzionale di cui il midollo osseo è ancora capace, e non sempre è detto che esse si presentino nelle forme più recenti e meno gravi. Abbiamo potuto seguire una costante risposta del midollo osseo fino all'esito letale, in soggetti affetti da tisi polmonare, nei quali il reperto ematico, fra tutte le altre reazioni organiche, forniva un segno di una non indebolita reattività a carico della serie leucocitaria e, sebbene non sufficiente al compenso della forte anemia, anche della serie eritrocitica.

In altri casi invece quando la forma morbosa aveva assunto un decorso grave e rapido noi potemmo constatare che il numero dei leucociti che da tempo si era elevato al valore di una più o meno intensa leucocitosi venne riducendosi grado a grado fino ad una forte e costante leucopenia (2.000 gl. b.), oppure ancora come in altri due casi osservati, col sopraggiungere improvviso di una broncopolmonite acuta oscillare ed abbassarsi in breve spazio di tempo non ostante la gravità della forma.

Ciò costituisce sempre di per sè un segno prognostico sfavorevole che rivela un midollo osseo affaticato e divenuto sotto la nostra osservazione, funzionalmente insufficiente, malgrado che persista un intenso stimolo. È in queste eventualità che possiamo nuovamente riscontrare nella formula leucocitaria una prevalenza dei mononucleari, ma si tratta di un prevalere relativo rispetto ad una neutropenia assoluta.

Con questa coincide in genere una forte anemia ipocroma con scarsi segni di riparazione ematica.

*
* *

Prima di passare al controllo istologico dei preparati di midollo, crediamo di richiamare l'attenzione sul risultato delle indagini condotte in vari ammalati, parallelamente agli altri esami, circa alcune proprietà fisico-chimiche del sangue, ed in particolare ricordiamo le osservazioni fatte sulla proprietà di coagulazione sulla ferita ed in vitro, unitamente al riscontro del numero delle piastrine.

Risultò che la coagulazione in vitro si manteneva in tutti i casi entro limiti normali (coagulo completo al massimo dopo 14', e retrazione rapida) mentre in tre ammalati di tbc. polmonare a lento processo evolutivo, in particolari momenti si potè osservare un certo grado di ritardo del tempo di emorragia. Questi soggetti hanno presentato sotto la nostra osservazione ripetute emottisi e potemmo constatare che, mentre il tempo di coagulazione sulla ferita prima delle cospicue perdite di sangue era rispettivamente a 5', 6'30'', 6', dopo l'emottisi (senza che si fosse ancora praticata alcuna cura sintomatica) si era ridotto a 2'30'', 4', 3' persistendo invariata la coagulazione in vitro. Contemporaneamente a questa riduzione del tempo di emorragia si verificò, come la osservarono già Oddo e Monièr, una discreta leucocitosi reattiva: da 4.000 a 5.700; da 6.200 a 11.000, da 3.800 a 7.300 gl. b. Tale leucocitosi era reale per tutti gli elementi costitutivi della formula con una prevalenza di neutrofili e comparsa del 3-4 % di mielociti neutrofili. Non si potè mettere in evidenza adunque, come riscontrarono Oddo e Monièr, una immediata linfocitosi postemottoica da essi interpretata come l'espressione costante specifica di *poussées* di lesioni bacillari.

Alla leucocitosi corrispondeva un numero invariato di piastrine nel primo caso (220.000 per mm^3) un aumento in più di 40.000 elementi per mm^3 nel secondo caso (da 160.000 a 200.000), di 20.000 nel terzo (da 250.000 a 270.000). Cosicchè a spiegazione del mutato tempo di emorragia si dovrebbe pensare ad una reazione qualitativa più che quantitativa delle piastrine, parallela alla reazione midollare (leucocitosi, emazie granulose e basofile) od a semplici modificazioni chimico-fisiche del plasma sanguigno avvenute dopo lo stimolo emottoico.

Invece in due soggetti che presentavano una bronco-polmonite grave, abbiamo potuto osservare che il tempo di emorragia di 5' e 7',30'' non si modificò col sopravvenire di importanti emorragie in periodo terminale. Contemporaneamente si ebbe scarsa leucocitosi (il numero dei gl. b. era rispettivamente basso con le cifre di 6.000 e 4.500), senza nessuna modificazione della formula, nè del numero delle piastrine.

L'ipotesi che questi diversi comportamenti del tempo di sanguinamento siano influenzati dalle condizioni delle piastrine circolanti può trovare un punto di appoggio nel fatto che in un midollo reattivo fino al termine della malattia si rinvengono megacariociti di aspetto istologico normale, in un tessuto in cui prevalgono le cellule in via di maturazione, mentre nei midolli a tendenza aplastica si trovano scarsi megacariociti pallidi, con nucleo piccolo avvizzito e protoplasma ampiamente vacuolizzato, senza segni di differenziazione.

*
* *

Abbiamo scelto per lo studio comparativo del midollo osseo, tredici casi di tbc. polmonare i quali differivano decisamente fra loro nel comportamento ematologico cioè rispetto alle supposte condizioni della funzionalità midollare.

Le sezioni e i preparati per striscio di midollo osseo sono stati allestiti prelevando il materiale a pochi minuti di distanza dall'*obitus* in modo che la ricerca assumeva il valore di una vera biopsia terminale. Questa precocità di prelevamento rese possibile di evitare le profonde alterazioni che specie nelle gravi infezioni, si producono nel tessuto midollare già poche ore dopo la morte.

I preparati erano tratti dal midollo costale, sternale, tibiale e femorale. Praticammo fissazione in liquido di Zenker ed inclusione dei pezzi in celloidina come i migliori mezzi oggi riconosciuti alla tecnica dello studio istologico degli organi emopoietici; le sezioni e gli strisci vennero colorati con ematossilina-eosina, con May Grünwald Giemsa, con lo Ziehl e con Sudan III.

Non crediamo opportuno soffermarci volta a volta sull'aspetto macroscopico del midollo; si rilevò che in quei casi nei quali s'era manifestata una grave alterazione ematica, soltanto il midollo costale e sternale conservavano i caratteri di midollo osseo roseo, mentre il midollo delle ossa lunghe era quasi totalmente trasformato in midollo gelatinoso o grasso.

Sembra però molto raro ritrovare nei tubercolosi segni d'intensa reazione con un tessuto midollare di colorito accentuatamente rosso e con estensione di midollo funzionante alla parte diafisaria delle ossa lunghe.

Da un punto di vista generale si può fare subito una prima classificazione dei preparati in due gruppi:

Al primo gruppo corrispondono quelli provenienti da individui nei quali la reattività del midollo osseo si è dimostrata valida fino agli ultimi tempi della malattia e nei quali i preparati istologici rivelano più o meno accentuato un midollo in reazione mista mielocitaria e normoblastica. Poniamo come facenti parte di questo gruppo otto forme di tisi polmonare e due di polmonite caseosa sopraggiunta in individui che presentavano già lesioni specifiche circoscritte e che si erano sempre mantenuti in buone condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione. Abbiamo dunque a confronto individui nei quali la diversa evoluzione della malattia e la diversa condizione dello stato generale non si traducevano alla nostra indagine in un comportamento ematologico fondamentalmente diverso dal punto di vista leucocitario, soltanto l'anemia e il minor contenuo di Hb erano più accentuati nelle forme a lungo decorso, parallelamente allo stato cachettico indotto nell'organismo dal più lento ma progressivo svolgersi dell'infezione. Ciò nonostante noi trovammo in tutti questi dieci casi un midollo osseo iperfunzionante nel quale erano reperibili numerose forme di gl. rossi in tutta la serie di maturazione con elementi di moltiplicazione: specialmente aumentata la percentuale di eritroblasti a nucleo poligemmato (25 %) metacromatici ed ortocromatici a nucleo picnotico (12-18 %) (cifre medie computate rispetto alla massa globale delle cellule).

Anche la serie mieloide presentava una forte percentuale di elementi in via di maturazione e cioè dal 40-48 % di mielociti e promielociti neutrofili; soltanto l'8 il 14 % fra mieloblasti e cellule indifferenziate.

Tra i polinucleati: i neutrofili oscillavano tra 26-30 %, gli eosinofili intorno al 6-8 % e i basofili al 2-4 %. Si notava inoltre la presenza di qualche plasmazellen.

Lo studio morfologico non mette in evidenza alterazioni strutturali a carico dei megacariociti. Nelle sezioni di midollo sternale e costale, previa decalcificazione, le travate cellulari sono uniformemente disposte e ricche di elementi; son visibili i seni midollari leggermente dilatati contenenti numerosi globuli rossi, e alla periferia si distingue nettamente il disegno della trama reticolare. Nel midollo dell'estremità superiore della tibia il medesimo reperto è inframmezzato da una maggior abbondanza di lobuli di grasso, però le travate cellulari sono ricche di cellule con le stesse caratteristiche morfologiche. Non si rinvengono formazioni cellulari con disposizione a tipo di tubercolo. Mediante colorazione con Ziehl negativa sempre la ricerca del bacillo di Koch.

Al secondo gruppo appartengono due casi di broncopolmonite tbc. ad evoluzione lenta nei quali come abbiamo già accennato la reazione midollare da prima apprezzabile con leucocitosi neutrofila assoluta e relativa è andata grado a grado esauriendosi sotto la nostra indagine, nel periodo di circa 2 mesi in un caso, di circa 40 giorni nell'altro, tanto che nell'ultimo mese di malattia il numero dei gl. bianchi si era ridotto costantemente intorno a due-tremila elementi (cifre ripetutamente controllate anche nella stessa giornata) facendo riconoscere una spiccata neutropenia con mononucleosi « relativa » (in un caso del 46 % e nell'altro del 55 %).

L'aver seguito questi due pazienti durante l'esaurirsi della funzionalità del midollo osseo nonostante il persistere dell'intenso stimolo morboso, che probabilmente era giunto ad annullare la potenzialità del midollo fortemente intossicato, ha richiamato la nostra attenzione per uno studio comparativo di questi casi, confrontandoli con altri di comportamento ematologico differente rispetto alle condizioni istologiche del midollo osseo.

Già l'aspetto macroscopico del midollo sternale, costale e delle estremità superiori della tibia e inferiore del femore, ma più esattamente i preparati istologici, hanno dimostrato per vasti tratti una trasformazione in midollo grasso anche nelle sedi, come lo sterno e le costole, ove più si risentono gli stimoli reattivi ed ove per ultimo suole permanere il midollo rosso funzionante. Fra le ampie lacune grassose del midollo sternale, si riscontrano nidi di elementi nei quali le cellule granulose sono molto diminuite nella loro percentuale (12-18 % di tutti gli elementi globalmente considerati) e specialmente scarsi sono i polinucleati. Scarsi eosinofili, 2-3,50 %.

La serie rossa è rappresentata fra le maglie del reticolo da discreta quantità di gl. rossi di cui alcuni soltanto in varia gradazione basofila e da scarsi normoblasti orto e metacromatici in quantità del 16-19 % con scarsissime forme di divisione nucleare diretta. I campi microscopici sono radi di travate cellulari e una grande evidenza assumono gli elementi reticolari con nucleo roseo pallido a trama irregolarmente evidente con protoplasma allungato, chiaro di varia grandezza e contorno, talora fortemente vacuolizzato. Nell'insieme questi elementi preponderanti racchiudono fra loro degli ampi spazi chiari a guisa di rete. Spiccano nella trama reticolare numerosi nuclei, per lo più privi di nucleoli a fine reticolo cro-

matinico debolmente colorato con qualche addensamento centrale o periferico. Nell'insieme gli elementi a tipo mieloblastico e mielocitico raggiungono il 25 % mentre il 60 % è reticolo. Inoltre caratteristica è la presenza di piccoli gruppi isolati di elementi senza granuli, rotondeggianti, di media grandezza, a nucleo compatto con screpolature a tipo eritroblastico e protoplasma basofilo riuniti a 4-5 elementi che denotano tentativi di rigenerazione della serie rossa. Qualche cellula di Turk 4-6 %.

I megacariociti sono piccoli rotondeggianti col protoplasma pallido e contorno nucleare sfumato; non si distingue in essi struttura protoplasmatica, sono quasi sempre parzialmente vacuolizzati. I residui di tessuto midollare si insinuano irregolarmente in quello grassoso ed al limite talora si vedono, isolati, piccoli elementi del tipo linfoide.

Al reperto midollare di questo 2° gruppo si può ravvicinare, tenendo conto di alcune particolarità su cui richiameremo specialmente l'attenzione, quello di un altro caso nel quale la funzionalità midollare si è per contro esaurita in breve periodo di tempo durante lo svolgersi di una broncopolmonite acuta.

Si tratta di un soggetto affetto da broncoalveolite tbc. bilaterale che presentava costantemente segni decisi di reazione ematologica con una leucocitosi neutrofila oscillante intorno a 14.000 gl. bianchi, con presenza di mielociti neutrofili fino al 12 %. Presentava inoltre modica anemia: gl. rossi 3 milioni ed emoglobina 50 al Fleischl. Colto da un processo febbrile acuto con diffusione del processo a tutto il polmone sinistro, constatammo che la reazione midollare fin dai primi tempi non si era accentuata ed anzi il numero assoluto dei leucociti tendeva giornalmente a diminuire.

La leucocitosi misurata ogni giorno ha fornito successivamente le seguenti cifre: gl. bianchi 9.200, 10.500, 6.000, 6.800, 7.500, 5.000, 3.800, 4.000, 3.800, 4.300, 2.300, 2.200, 2.200 e si è mantenuta poi fino all'esito con una cifra media di 2.500.

La formula leucocitaria parallelamente alla discesa del numero dei leucociti dimostrava una graduale diminuzione dei neutrofili fino ad una neutropenia assoluta che lasciò prevalere il numero dei mononucleati; così nel periodo di massima leucopenia si riscontrò: pol. neut. 48, eos. 1/2 %, bas. 2 %, linfociti 30 %, monociti 16.50 %, mielociti 2 %. Gl. rossi 2.600.000, Hb. 25.

Il paziente morì dopo 26 giorni dall'inizio dei fenomeni acuti.

Questi dati possono essere interpretati nel senso che lo stimolo morboso intenso sopravvenuto abbia sorpreso un midollo ai limiti della sua reattività, midollare e i tentativi isolati di rigenerazione midollare dimostrabili con l'esame dei preparati istologici non furono sufficienti a tradursi in una reazione apprezzabile nel sangue periferico.

Infatti il reperto istologico dimostrò: midollo sternale prevalentemente in trasformazione grassa, tra le sferule di grasso enormemente aumentate, si notano ancora delle isole di tessuto mieloide funzionante, distinte in due tipi essenziali, le une più abbondanti in cui le travate cellulari appaiono poverissime di cellule mieloidi le quali sono tutte di tipo evoluto; in esse si riconoscono anche elementi della serie rossa senza figure di divisione. Alcune altre isole cellulari del 2° tipo, assai più rare, si presentano invece

stipate di forme cellulari disposte a nido con forme centrali ancora ai primi stadi di evoluzione e forme in modico grado di maturazione periferica. In questi nidi isolati qua e là si nota però una prevalenza delle cellule della serie rossa mentre quelle della serie bianca predominano, come si è detto, in via di varia maturazione nelle esili travate tra un lobulo e l'altro di grasso; in esse è ben distinta la presenza di cellule reticolari disposte a guisa di rete. Megacariociti scarsi, piccoli, con nucleo rotondo e vescicoloso, nessun segno di differenziazione periferica.

Il midollo femorale è quasi completamente trasformato in grasso senza isole mieloidi; in esso sono completamente assenti i segni di rigenerazione accennati nel midollo sternale con le isole del 2° gruppo. Si notano soltanto qua e là cellule mieloidi, scarse, isolate appartenenti a tipi meno evoluti accanto a qualche cellula reticolare con tentativi di divisione nucleare.

RIASSUNTO.

Dallo spoglio della estesa letteratura e dall'insieme delle nostre osservazioni, risulta evidente come sia difficile trarre delle conclusioni di carattere generale su di un argomento così vario quale lo studio dei dati ematologici che si possono verificare nella tbc. polmonare e quanto arduo risalire da questi al grado di funzionalità del midollo osseo. Bisognerà rinunziare ad ogni schematismo e ricostruire per ciascun ammalato su dati clinici e di laboratorio il significato della funzionalità midollare nel momento della nostra osservazione, cercando di distinguere quanto in linea diretta possa esser dovuto al fattore morboso specifico e quanto invece sia dipendente da altre condizioni che si sono venute sommando.

Nel valutare il potere funzionale del midollo osseo di una tbc. polmonare, risulta necessario tener conto di due fattori principali: 1) del terreno sul quale l'infezione si svolge, che può diversamente influenzare il tipo e la durata della reazione; 2) del fatto che uno stesso sintoma ematologico può intervenire in tempi assolutamente diversi della evoluzione clinica e quindi assumere un significato ed una importanza diversa se ricollegato all'insieme dei fattori che possono aver contribuito alla sua determinazione. Il momento di comparsa, di un determinato reperto, il modo di esplicarsi, la sua saltuarietà o la sua costanza rappresentano elementi adatti ad indicare momenti reattivi d'origine diversa.

Facendo astrazione da questi fattori che « delimitano » il significato dell'esame ematologico, si sono tratte delle percentuali deducendole dagli esami ripetuti praticati in 200 ammalati affetti dalle più diverse forme cliniche di tbc. polmonare; esse si prestano a considerare la frequenza della reazione monocitica (nonostante che le cifre percentuali siano così risultate: mononucleosi nel 28 % dei casi, polinucleosi nel 38 %, rapporti normali nel 34 %), poichè nel numero dei mononucleati, qualunque sia il loro rapporto percentuale, veniva richiamata l'attenzione sulla quasi costante reazione monocitica relativa; essa va attentamente messa in evidenza, potendo essere confusa in una globale mononucleosi o temporaneamente celata da *poussées* di polinucleosi. Accanto a questa va notato il frequente reperto di istiociti.

In alcuni casi a decorso ematologico monotono, con scarso segno di reazione midollare, alcuni stimoli acuti quali emottisi, il diffondersi e lo improvviso aggravarsi della forma, ci possono fornire, come nei casi citati, un concetto della reattività del midollo osseo sia con delle modificazioni della serie rossa e bianca, sia con leggere variazioni di alcune proprietà del sangue, specialmente quelle che riguardano il tempo di sanguinamento.

Una eventualità non molto rara ad osservarsi è la leucopenia per la quale va distinto il momento di comparsa ed il diverso modo nello stabilirsi. Si può dire infatti che nel decorso della tbc. polmonare la funzionalità del midollo osseo può esaurirsi con diversa modalità (non è sempre detto che si esaurisca nelle forme a più lungo decorso e nelle più gravi), poichè l'espressione ematica della reazione midollare può lentamente decadere sotto la nostra osservazione (tisi midollare) od anche regredire in breve spazio di tempo in pieno periodo reattivo probabilmente paralizzata dall'intensità dello stimolo tossico. Nei tredici casi di studio istologico del midollo riscontrammo appunto dei tipi diversi a seconda del grado di reazione di cui ancora erano capaci: nella maggioranza dei casi trovammo un midollo ancora in attiva reazione (otto dei casi descritti) altre volte, quando si assistè al graduale od immediato decadere della reazione ematica, si riscontrò, o la tendenza all'aplasia midollare con predominio del tessuto reticolare, o alla trasformazione grassa più o meno estesa nelle sedi di maggior formazione.

Inoltre il reperto ematico non è sempre in rapporto con la gravità del decorso clinico della forma morbosa. Talora si possono rilevare dei tentativi di rigenerazione isolata ma insufficiente; nelle sezioni istologiche non si devono interpretare i nidi cellulari che ne sono l'espressione, come aggruppamenti linfoidi che si potrebbero ritenere come dovuti alla causa morbosa specifica. Non furono mai riscontrate formazioni a tipo di tubercolo nè bacilli acidoresistenti.

BIBLIOGRAFIA.

ASCHOFF. *Das retikulo-endotheliale System.* Vorträge über Pathologie, S. 136, Fischer, Jena, 1925.

ASKANAZY. *Die Stroma funktionen.* Münch. med. Woch., 1923.

AUBERTIN. *Nouveau Traité de Médecine* di ROGER e WIDAL, fasc. IX. Masson, éd. Paris.

BEZANÇON et DE SERBAUNES. *La formule émoleucocytaire de la tuberculose dans ses rapports avec les poussées évolutives de la maladie.* Arch. de méd. exp., 1910.

CAMPANACCI e DE FILIPPIS. *Contributo clinico e sperimentale allo studio degli elementi istiocitari circolanti in varie condizioni morbose.* Giorn. di Clin. Med., fasc. 16, 1928.

CLERC. *Nouveau Traité de Médecine* di ROGER e WIDAL, fasc. IX. Masson, éd. Paris.

DIONISI A. *Dispense di Anatomia patologica.* Roma, 1928.

D'OËLSNITS. *La leucocytose dans la tuberculose et spécialemen. dans plusieurs formes de la tuberculose infantile.* Th. de Paris, 1903.

DOMINICI. In *Traité d'hématologie* di BEZANÇON e LABBÉ. Parigi, 1904.

DUPÉRIÉ. *Les globules blancs du sang des tuberculeux; valeur prognostique des rapports leucocytaires.* Th. de Bordeaux, 1911.

EPPINGER. *Das retikulo endotheliale System.* Gesell. d. Aertze, in Wien, Sitz, 24-III-1922.

ESPOSITO A. *Sulle cellule reticolo-endoteliali nel sangue circolante dei tifosi.* Haematologica, vol. 9, fasc. II, 1928.

FERRATA. *Le emopatie,* vol. I e II. Società Milanese, Milano.

FERRATA e FRANCO. *Cellule istioidi (emoistioblasti) e loro derivati nel sangue circolante.* Arch. Scienze Med., V, 1919.

FONTANA P. *Contributo allo studio delle cellule istioidi circolanti in varie emopatie.* Haematologica, vol. VII, fasc. I, 1926.

FRANCO. *Il quadro ematologico nella tubercolosi e la sua correlazione con l'autosieroreazione.* Folia Medica, n. 2, XX, 1922.

GHIRON M. *Le malattie del sangue.* Ed. Pozzi, Roma, 1928.

GIUDICEANDREA. *La formula emoleucocitaria nel periodo iniziale della tubercolosi polmonare.* Boll. Soc. Lancisiana degli Osp. di Roma, 1906.

GOSIO R. *Sulla determinazione della massa del sangue. Valore clinico dell'applicazione del metodo del rosso congo.* Policl.. Sez. Med., n. 1, 1929.

HALBRON. *Le sang dans la tuberculose.* Revue de la Tuberc., 1903.

HIRSCHFELD. *Ueber das Verhalten der Weissen Blutkörp. bei Kindlicher Tub.* Monats. f. Kinderheilk, 1911, Bd. X, S. 38.

ID. *Malattie del sangue.* Trad. di L. FONTANA. Ed. Vallardi, 1928.

JOSUÉ. In *Traité d'hématologie* di BEZANÇON e LABBÉ. Parigi, 1904.

KYONO K. *Die vitale Karminspeicherung.* Fischer, ed. Jena, 1914.

MAXIMOW A. *Die zytologischen Eigenschaften der Fibroblasten, Retikulum und Lynphozyten des Lynphoiden Gewebes ausserhalb des Organismus u. S. W.* Arch. f. mikr. Anat., vol. 97, 1923.

MERCKLEN WOLF. *Les monocytoses.* Revue de médecine, a. 44, n. 8, 1927.

ODDO et MONIÈR. *Modifications de la formule leucocytaire après l'hémoptysie chez les tuberculeux.* Comptes rend. Soc. de Biol., 12 marzo 1910.

PALACIO I. e CARRONZINO I. *El indice linfocitario en la bacilosi pulmonar. (Su valor como elemento de pronostico).* La Pressa medica Argentina, 1927, n. 23.

PARIDES T. PANZA y DUCCO D. *Breves observaciones de clinica hematologica de la tubercolosis.* La Semaña Med., 1928, n. 1.

PIANESE G. *Il sistema reticolo-endoteliale.* Arch. Sc. Biolog., vol. VII, 1925, n. 3.

PETERSEN. *Ueber die numerischen Verhältnisse der Leucocyten bei der Lungentuberkulose.* Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Suppl. Dand. Righ. in Münch. med. Woch., 1906, M. 16, S. 763.

RICCA-BARBERIS. *Studii Ematologici*, 1912.

RICHARD. *Le sang du tuberculeux. Recherches ématologiques.* Prov. Médic., 1908.

SASSONE A. *Le cellule pirrofile nel tubercolo.* Il Morgagni, 1927, n. 29.

SIMON e SPILLMANN. *Analyse quantitative ei qualitative du sang au point de vue leucocytaire dans 12 cas de tuberculose pulmonaire.* Soc. de Biol., Nancy, 1906.

SCHITTENHELM e ERHARDT W. *Untersuchungen ueber die Beziehungen des Retikuloendothelialsystems zu den grossen Monocyten des Blutes mit Hilfe der Vitalspeicherung.* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., vol. 46, 1925

STEFFEN. *Blutbefunde bei Lungentub.* Deut. Arch. f. Kl. Med., Bd. 98, H. 4-6.

STEIN. *Zur Frage der Leucocytose bei tuberkulosen Prozessen.* Ibid., Bd. 56, H. 3-4.

TAMPIRIO. *Relazioni fra resistenza individuale e formula ematica nella tbc. polmonare.* Riv. di Pat. e Clin. della Tbc., 1927.

ULLON e CRAIG. *Examination of the blood in pulmunares tubercolosis with reference tix prognosis.* Amer. Journ. of the Med. Sc., 1905.

VERDES-MONTENEGRO. VI Conferenza dell'Unione internazionale contro la tubercolosi. Roma, settembre 1928.

VOLTERRA M. *L'emoistioblasto dei tessuti connettivi.* Riv. di Clin. Med., 1928, n. 10.

WESCKSEL J. *Systematische Bluluntersuchungen bei unspezifisch behandelten Lungentuberkulosefällen u. ihre Klinische Bewertung* Repertorien- Verlag, Osterwieck anhars, 1922.

WOLF E. *Anämie bei Phitisikern als Folge gastro-intestinaler Störungen.* Deut. Aertzte Zeitung, 1926.

ZAPPIA N. *Il reticolo-endotelio nei rapporti con la costituzione e con l'infezione tubercolare.* Il Giornale di tisiologia, 1927, n. 12.

ID. *Ricerche sul comportamento del reticolo-endotelio nella tubercolosi sperimentale.* Ibid., 1928, n. 2.

II.

La colloido-labilità plasmatica nella tubercolosi.

Dott. Gian Franco Capuani (Bergamo).

Il comportamento della labilità plasmatica sebbene non abbia assolutamente nulla di specifico nella tubercolosi ha assunto un'importanza che va aumentando ogni giorno, perchè dalle concordi risultanze di quanti si sono occupati dell'argomento è balzata evidente la possibilità e l'utilità di poter seguire con rilievi di esattezza assoluta i fenomeni di necrobiosi determinati dalla malattia.

Queste necrobiosi indotte dal processo patologico sono le conseguenze gravi della tubercolosi: è a causa di esse che avviene il decadimento delle funzioni dei visceri più importanti e, in secondo tempo, il disfacimento vero e proprio anatomico di essi. In un primo tempo la necrobiosi si esplica solo nell'immediata vicinanza del focolaio per diffusione dei veleni; con l'aumentare di essi e col perdurare della loro presenza, l'organismo non riesce più a neutralizzare e a eliminare le tossine, senza che queste agiscano sulle cellule dei visceri anche più lontani; finchè alle tossine bacillari si aggiungono quelle provenienti dal disfacimento delle cellule dell'organismo con conseguenze particolarmente gravi per i visceri che hanno la funzione di elaborarle o di eliminarle, cioè il fegato e il rene.

E' intuitivo pertanto che esula da tale fenomeno ogni concetto di specificità, restandogli puramente e semplicemente il valore di sintomo; sintomo che deve essere ricercato, misurato e valutato con lo stesso criterio clinico che viene seguito p. e. per la termometria.

La labilità plasmatica essendo, come è stato detto l'espressione di una necrobiosi, può essere causata da un grande numero di fattori tossiemici ivi compreso lo stato di gravidanza. Essa è douta a una alterazione nel rapporto fra le proteine plasmatiche meno diffusibili e meno disperse (globuline) e quelle più disperse perchè più diffusibili (albumine).

Allo stato di salute normale i rapporti fra le due quote sono tali che si mantengono in equilibrio e non è possibile metterle in evidenza con alcune reazioni che riescono invece positive allorquando interviene un fattore tossiemico che causa una alterazione nel rapporto fra le due quote nel senso di un aumento delle globuline rispetto alle albumine. La labilità è detta plasmatica ma è anche sierica; con questa differenza, che essendo le globuline di gran lunga più abbondanti nel plasma, la colloidolabilità appare più manifesta in esso che non nel siero. Nel plasma hanno importanza, agli

effetti della labilità colloidale, la metaglobulina o fibrinogeno e la paraglobulina detta anche siero-globulina. Questo nome deriva dal fatto che mentre la prima nel fenomeno della coagulazione scompare trasformandosi in fibrina, la seconda rimane invece nel siero. Si comprende quindi che in quest'ultimo la quantità totale di globuline deve essere sempre inferiore che nel plasma, anche perchè le tossiemie danno luogo a un più rilevante aumento della metaglobulina rispetto alla sieroglobulina. Questa preponderanza è tale da rendere trascurabile anche la quota di fibringlobulina originata dalla metaglobulina durante il fenomeno della coagulazione e che rimane essa pure nel siero. La differenza fra i due tipi di globuline è lieve durante gli stati normali mentre diventa rilevante negli stati patologici. Si comprende quindi il maggior interesse di studiare il comportamento delle globuline nel plasma anzichè nel siero, e la maggior probatività delle reazioni sul primo in confronto di quelle sul secondo. Un metodo preciso di esame quantitativo delle diverse globuline poggia sul fatto che esse sono precipitabili dal solfato di ammonio. Aggiungendo successivamente a un plasma o a un siero delle soluzioni al 15 %, al 33 %, al 50 % di una soluzione satura di solfato d'ammonio e filtrando tra un'aggiunta e l'altra il liquido in esame, si ottengono sui tre filtri le tre globuline che possono così facilmente essere dosate con la pesatura del filtro essicato.

Agli scopi clinici servono invece meglio alcune reazioni che si distinguono appunto in plasmatiche e sieriche. Esporremo fra le prime la reazione di Costa e quella di Fahraeus, per le seconde (e abbiamo visto perchè sono meno probative) quelle di Darany e Matefy.

*
* *

Reazione di Costa. — In una provettina contenente cmc. 1,5 di soluzione di novocaina al 2 % in soluzione fisiologica, si fa cadere una goccia di soluzione acquosa di citrato sodico al 5 %, e poi tre goccie di sangue in esame, ottenute pungendo con un ago il lobulo dell'orecchio o il polpastrello di un dito. Si lasciano depositare le emazie sia spontaneamente (parecchie ore) sia a mezzo di centrifuga e poscia vi si fa cadere una goccia di formalina del commercio (formolo al 40 %). Nelle persone sane si nota un intorbidamento solamente dopo i 15', nelle persone ad alterata labilità plasmatica (tossiemie) l'intorbidamento è assai più rapido e talora, nelle gravi tossiinfezioni avviene già dopo 4 o 5 minuti. Se la reazione si rende manifesta entro 5 minuti è ritenuta positiva con tre + + +; se impiega da cinque a dieci minuti è positiva con due + +, se impiega da 10 a 15 minuti è positiva con un solo +. Quando, per distrazione o per impossibilità sopraggiunta, non sia possibile sorvegliare la reazione nello svolgersi del tempo, è possibile farsi un concetto del suo risultato dalle dimensioni dei fiocculi che sono abbastanza grossi nei casi + + +, medi nei casi + + e fini quasi pulverolenti nei casi +.

La reazione è di una tecnica semplicissima bastando poche goccie di sangue; non si presta certo a una determinazione quantitativa; ma per ciò

che riguarda la tubercolosi è più che sufficiente per chiarire p. e. se una sindrone dispeptica o astenica sia di natura tossiemica o solamente funzionale. Può perciò rendere grande servizio nei periodi inizialissimi della tubercolosi quando i segni di focolaio sono scarsi o nulli. Per la pratica è necessario avvertire che la soluzione di novocaina si altera dopo qualche mese allorquando appaiono in sospensione dei fiocchi come nuvolosi.

*
* *

Reazione di Fahraeus. — Assai più preciso è il metodo di valutazione basato sulla determinazione della velocità di sedimentazione dei globuli rossi, nel plasma reso incoagulabile per mezzo di citrato sodico o di acido ossalico. La velocità di sedimentazione aumenta con l'aumentare della quantità di globulina. A spiegare tale fatto sono state avanzate particolari teorie, fra le quali sembra essere più probabilmente rispondente alla realtà questa: le emazie che allo stato normale sono cariche di elettricità negativa subiscono fra di loro dei movimenti di repulsione che tendono a mantenerli sospesi nel plasma: l'aumento di globuline determina la formazione come di uno strato periglobulare con funzione isolante agli effetti delle cariche elettriche. Verrebbero così a mancare più o meno quei fenomeni di repulsione che favorivano la sospensione dell'emazie accelerandosene quindi la precipitazione. Questo fenomeno (secondo altri autori) non avverrebbe solamente per un processo di coibizione ma proprio per la differente carica elettrica delle diverse frazioni proteiche del sangue nel senso che verrebbe rotto l'abituale rapporto di cariche elettriche fra globuli e plasma.

La reazione può essere eseguita secondo due sistemi. Con un primo (Fahraeus Linzenmeyer) si tien nota del tempo impiegato dalla colonna di globuli rossi per raggiungere un dato punto di sedimentazione; con un secondo (Westergreen) si cerca a quale altezza arriva la colonna delle emazie in un dato tempo. Per il primo serve comunemente l'apparecchio di Linzenmeyer che consta di un supporto recante delle provettine del volume di un centimetro e recanti incisi tre segni 1/6 - 1/12 - 1/18. Il sangue (8/10 di cm.) si raccoglie dalla vena con una siringa da un cm. (preferibilmente una siringa da tubercoline) che contenga già 2/10 di una soluzione al 5 % di citrato sodico; si agita bene, si immette la mescolanza nella provettina e si sorveglia in quanti minuti la colonna di emazie scende alla lineetta 18. Le lineette intercalari servono per risparmiare tempo e poter fare i calcoli anche in caso di precipitazioni lente.

Nelle persone sane il termine abituale è di 300' o più, nella donna 250' o più; nelle tossiemie si possono avere accelerazioni fino anche a 14'; valori maggiori non mi è stato dato di osservare.

Per il secondo sistema serve meglio l'apparecchio di Balakowski: un supporto che può sostenere in posizione verticale, oppure (rovesciate) in posizione orizzontale delle provette capillari lunghe circa 10 cm. che recano incisa una graduazione. Ogni pipetta viene risciacquata immediatamente prima dell'uso con della soluzione di ossalato di potassio, indi da una goccia

di sangue ricavata con la puntura del polpastrello si aspira (mercè la pipetta munita di una tettina di gomma) il sangue, fino all'estremo della scala numerica e si ripone la pipetta sul supporto in posizione orizzontale. Quando si vuole fare la lettura (una o più pipette sono state caricate di sangue) si raddrizza il supporto portando le pipette in posizione verticale e dopo un dato periodo di tempo (rimessele orizzontali) si legge a quale cifra si è abbassata la colonna delle emazie.

Reazione di Matefy. — Il siero in esame nella quantità di cm. 0,20, assolutamente esente da emoglobina, viene mescolato con 1 centicubo di una soluzione di solfato di alluminio al 0.5 ‰ in acqua salata all'1 ‰. Si agita e si lascia a temperatura d'ambiente osservando di mezz'ora in mezz'ora. Si produce un precipitato i cui granuli sono tanto più grossi quanto più il siero è ricco di globuline. L'ultima lettura si fa dopo un'ora e mezza; la rapidità di precipitazione e le dimensioni dei fiocculi sono in proporzione all'attività del processo tossinfettivo.

Reazione di Daranyi. — E' necessario titolare preventivamente una soluzione di alcool etilico a 96° in soluzione cloruro-sodica al 2 %, verso un paio di sieri normali di persone sane. Si preparano cinque diluizioni nelle proporzioni di 1 cmc. di alcool puro per 3.8 — 3.9 — 4 — 4,1 — 4,2 di soluzione clorurosodica. Si sceglie la diluizione più debole che non dia positiva la reazione di fiocculazione con sieri normali prima di ventiquattrò ore. La reazione poi si eseguirà sopra sieri che siano stati prelevati da non più di ventiquattro ore. Si prepara estemporaneamente la diluizione dell'alcool. Centimetri c. 0,20 di siero in esame vengono poi mescolati con un centicubo di soluzione alcoolica; dopo agitazione la provetta viene messa per 20' a bagno maria a 60°. Si riporta a temperatura d'ambiente e si osserva dopo intervalli di mezza, una, due, tre, e ventiquattro ore dopo il riscaldamento.

E' positiva se la fiocculazione avviene entro le 24 ore ed è tanto più intensa quanto più rapidamente essa avviene.

*
* *

La letteratura che si è andata formando sopra l'argomento della l. p. per opera specialmente degli autori tedeschi è veramente enorme; quando si pensi infatti alla semplicità della tecnica, ai rilievi interessantissimi che se ne hanno, ai molti metodi escogitati per studiare il fenomeno, si comprenderà il perchè dell'interessamento da parte di tanti studiosi verso questa reazione.

Da parte di alcuni autori viene rilevata, quasi con disappunto, la circostanza della mancanza di specificità verso la tubercolosi: obbiezione questa mancante di motivo e che non dovrebbe neppure essere espressa, essendo essa intuitiva per chi conosca anche solo sommariamente il meccanismo per il quale essa reazione si manifesta.

Dopo questa questione della specificità, i ricercatori si sono indirizzati

secondo due diverse vie: per un primo gruppo la reazione avrebbe valore di sintomo per la diagnosi di tubercolosi; per un secondo gruppo potrebbe invece servire meglio per la prognosi. Per un grande numero essa non avrebbe valore nè per l'una nè per l'altra; per altri ancora, infine, avrebbe valore sia per l'una che per l'altra.

A spiegare (almeno in parte) una tale discordanza di pareri sulle reazioni di colloidolabilità plasmatica gioverà anzitutto ricordare che essi sono stati tratti da ricerche eseguite con parecchi sistemi. Quanto è stato detto all'inizio sulla natura delle globuline e sulla loro quantità nel plasma e nel siero basta anzitutto a far comprendere come le reazioni eseguite su quest'ultimo (Matefy e Daranyi) abbiano un valore assai scarso data la minor sensibilità che non quelle eseguite sul plasma (Costa e V. S.).

*
* *

Avendo avuto personalmente l'occasione di seguire da vicino le ricerche del compianto Prof. Costa ho potuto studiare da tempo i presupposti teorici e il reale valore pratico di simili ricerche (1), estendendo poi le mie indagini a tutte le reazioni che sono state proposte a tale scopo, eliminando però subito per i motivi accennati le reazioni da eseguirsi sul siero e tenendomi unicamente a quelle sul plasma e precisamente alla Costa e alla V. S.

Furono così eseguite circa 200 reazioni di Costa, un altro centinaio fu eseguito in parallelo fra Costa e Fahraeus-Linzenmeyer, e poscia data la maggior semplicità e la più ampia scala dei valori dell'ultima con la sola V. S. per circa un migliaio di reazioni compiute nello spazio di circa tre anni. Le reazioni sul siero furono fatte in 40 malati. Lo stesso numero di reazioni eseguite sul plasma sta ad indicare ch'esse non furon praticate a scopo di controllo o di studio del valore della reazione, ma furono introdotte nella pratica corrente quotidiana a scopo diagnostico. Un così grande numero di reazioni lascia comprendere come di gran parte di esse non sia stata tenuta registrazione apposita e come mi sia possibile emettere dei giudizi sintetici che hanno una loro logica probatività anche senza l'analitico valore testimoniale di tabelle statistiche.

È nelle *diagnosi delle forme sospette iniziali* che l'alterata colloidolabilità plasmatica offre il maggior interesse e la maggior utilità. Quando la malattia polmonare non ha ancora assunto una chiara sicura fisionomia per l'assenza e la scarsità o la dubbia interpretabilità dei fatti locali, e quando la malattia non è che una sindrome disfunzionale dei grandi apparati, allora il reperto della alterata l. p. suole essere di già così manifesto da imporsi senz'altro per la sua nettezza e intensità in confronto dell'incertezza degli altri sintomi.

Essa suole apparire quando ancora non c'è la febbre, altro sintomo im-

(1) *La reazione di Costa applicata alla diagnosi di tubercolosi.* Rivista Ospedaliera, 1926.

portantissimo, ma che appare sempre a uno stadio più avanzato. E' quindi il solo dato obiettivo che può rendere avvertito il medico della presenza di una tossiemia, di una distruzione necrobiotica, in alcune sindromi che potrebbero essere ritenute solamente di natura funzionale, o cagionate da cause psichiche, morali, ambientali, ecc.

Di fronte a una dispepsia atonica, a un'astenia, a una oligoemia troppo spesso i medici sono indotti a pensare a cause funzionali non infettive, quando invece il semplice rilievo della colloidolabilità plasmatica metterebbe sull'avviso della presenza di fatti necrobiotici infettivi. Il problema è della massima importanza per la tubercolosi dei giovani giacchè appunto in tale età la malattia suole iniziarsi con disturbi vaghi funzionali dietro i quali si sciupano spesso mesi e mesi di tempo prezioso, con inutili tentativi di cure eupeptiche, marziali e così via: tempo prezioso perchè appunto in tale stadio precoce una terapia razionale della tubercolosi darebbe risultati sicuri e rapidi.

In altra nota « L'accertamento medico legale di malattia tubercolare » (*Morgagni*, 4-1929) richiamava l'attenzione anche sulla possibilità di *simulazione della tubercolosi*, fatta accusando tutto quel complesso sintomatologico funzionale dell'inizio, che può non trovare riscontro nel reperto obiettivo locale. Ebbene in questi casi, lo studio della colloidolabilità plasmatica assume un valore enorme potendo un reperto negativo farci escludere la origine tossiemica della sindrome, mentre un reperto positivo varrà a richiamare l'attenzione sulla presenza di un focolaio infettivo occulto.

Il carattere evolutivo o non di una lesione non trova sempre riscontro nel comportamento della labilità plasmatica. Se è vero che un reperto positivo parla sicuramente per una tossiemia è altrettanto vero che ci possono essere lesioni tubercolari evolutive senza alterata labilità. Con questa avvertenza però: che la forma è tale da non causare tossiemia. Si tratta allora di forme nettamente fibrose, nelle quali l'organismo non palesa segni di intossicazione, ma eventualmente solo segni di alterate condizioni meccaniche (dispnea, risentimento sulla circolazione). Un tale difetto non deve apparire grave agli effetti della clinica: quella che uccide non è la riduzione della superficie respiratoria o l'ostacolo circolatorio cardio vasale ma è la tossiemia.

E' anzi utile il comportamento di tale esame in quantochè spesso di fronte a una sclerosi o a una buona fibrosi polmonare mancano segni clinici sicuri che possano far giudicare con sicurezza se la lesione è grave o no. Si pensi al reperto obiettivo in certi casi guariti dopo pneumotorace complicatosi con versamento che si è organizzato a tessuto fibroso: l'esame stetacustico dà scomparsa del murmure, ottusità, rari rumori secchi con la tosse. Come poter stabilire se la fibrosi è compatta e spenta, o se è sorgente di tossici che lentamente fanno degenerare il fegato e il cuore? In tal caso lo studio del comportamento della labilità plasmatica è prezioso, e non può essere superato da nessuna altra ricerca biologica non esclusa quella della ricerca di anticorpi specifici che troppo spesso non sono in rapporto costante e preciso con il grado di tossiemia.

Per la *prognosi* la l. p. nulla dice di più di quanto possa dire ogni altro sintomo. La l. p. è l'esponente tossiemico dello stato presente e varia con il mutare dell'andamento della malattia. E' intuitivo che una tossiemia grave presuppone un processo patologico ad andamento proporzionalmente grave, ma nulla dice in sè e per sè sulle caratteristiche del suo ulteriore andamento; nulla dice del ciclo di sviluppo della malattia, che dipende sempre dal rapporto fra causa morbigena ed organismo colpito.

Dalla gravità quindi della tossiemia si deve dedurre un giudizio diagnostico di gravità attuale, ma riguardo alla prognosi nulla può dire di più di altri sintomi.

Però *restringendo un po' nel tempo il significato della parola prognosi* si potrebbe affermare che lo studio della l. p. può avere una certa importanza nella tubercolosi in quantochè dà un concetto preciso dello stato attuale della malattia molto prima degli altri sintomi. Così p. e. una tossiemia che cagiona una immediata labilità plasmatica, può manifestare solo dopo un mese o più le conseguenze abitualmenle rilevabili dalla clinica quali p. e. l'anemia, il dimagramento, la labilità termica e cardiovascolare ecc. E viceversa il ritorno alla normalità dopo la cessazione della causa tossiemica è immediata per l'equilibrio colloidoplasmatico mentre gli altri segni clinici di miglioramento sogliono sopraggiungere più tardi e più lentamente.

Come si vede dunque non un vero criterio prognostico viene fornito, ma solamente un criterio immediato e pronto di giudizio e che può costituire *in senso relativo* una prognosi sull'andamento clinico generale. E' insomma un comportamento analogo a quello del barometro il quale nelle sue registrazioni non prevede nulla di futuro, ma riesce a segnalare immediatamente una già avvenuta modificazione metereologica i cui fenomeni grossolanamente avvertibili col cambiamento atmosferico sogliono apparire con maggior lentezza.

Come nel porre la diagnosi di tubercolosi si può così avere un criterio sulla gravità della forma allorquando ancora sono scarsi i segni di decadimento generale, così durante la cura quando il malato migliora, il ritorno alla norma della labilità plasmatica avviene immediatamente appena il focolaio si circoscrive, e si rende manifesto sempre prima di ogni altro segno di miglioramento.

La cosa è evidentissima nelle cure rapide della tubercolosi quali il pneumotorace e la sanocrisina: nei casi favorevoli si può in esse avere un segno di miglioramento già parecchie settimane prima che ne appaiano altri.

Approfittandone il medico può allora emettere una così detta *prognosì* sull'esito del trattamento, ma non è chi non veda l'inesattezza di tale espressione, che deve essere sostituita con constatazione di buon esito del trattamento.

*
* *

Data la difficoltà e l'enorme delicatezza della diagnostica di alcuni stadi della tubercolosi devono parere più che sufficienti i risultati offerti

dalla ricerca della l. p. anche se contenuti nei limiti di azione quali ho sovraesposto. E' opportuno ora un accenno ad alcune avvertenze da avere nel farne uso per la tubercolosi.

La prima è che non si deve dimenticare che la labilità plasmatica è alterata nel corso delle malattie acute infettive e durante le mestruazioni e la gravidanza.

Il medico deve quindi fare uso di oculato raziocinio clinico nell'interpretare i risultati della ricerca e non dimenticare di tener presente tali circostanze.

Una seconda avvertenza da aversi nel campo delle malattie tubercolari è questa: nelle malattie della pleura (e in generale delle grandi sierose) l'alterazione quantitativa della l. p. è assai intensa e di gran lunga superiore a quella che si determina per malattie di altri organi o tessuti. Cosicchè una piccola lesione pleurica (una pleurite saccata) può dare un reperto intenso, anche più grave che non una lesione polmonare realmente più grave e estesa.

Data quindi la frequenza con la quale la pleura è seriamente compromessa nelle lesioni polmonari, si comprende come diventi difficile l'esatta valutazione del reperto che per altre considerazioni sembrava così semplice.

Per la valutazione di questo fatto non possono valere regole teoriche: come in tanti fatti e rilievi clinici, in tante associazioni o interferenze sintomatiche è necessario l'addestramento che sviluppa quel senso particolare mercè il quale, quasi per intuito, si afferrano alcune sottigliezze, alcune sfumature che è impossibile elevare al valore di una regola.

E' stato detto che la labilità plasmatica viene alterata dalla tossiemia prima delle condizioni generali organiche, cosicchè è possibile rilevare un reperto fortemente positivo nella l. p. senza apparenti segni organici generali. Questa indipendenza di rapporto ha però dei limiti non essendo possibile che l'organismo non risenta i danni di una tossiemia gravissima. Ora agli effetti pratici si può formulare questa regola: che mentre nelle lesioni polmonari la differenza fra i due tipi di sintomi (l. p. e condizioni generali) suol essere marcata ma pur sempre contenuta entro certi limiti, nelle lesioni pleuriche la differenza è assai più grande e non può a meno di richiamare l'attenzione dell'osservatore.

Premesso che il tempo normale di sedimentazione delle emazie è di 300 minuti nell'uomo sano, si potranno avere all'inizio di una tubercolosi polmonare con scarsa sintomatologia generale e locale dei valori di 100' o di 70' p. e.; la differenza è notevole e significativa; ma quando un individuo, con pochi fatti locali e generali presenta un abbassamento a 30', a 20', allora si deve pensare sempre a qualche causa che si sovrapponga al fatto polmonare e in special modo (quando manchi la concomitanza di altre malattie acute) alla pleurite. In parecchi casi un tale eccezionale comportamento è stato l'indice che ha fatto scoprire l'esistenza di interlobiti concomitanti a fatti polmonari. Perchè poi le lesioni delle sierose diano una alterazione così marcata non è facile dire: forse il fatto è in rapporto alla vastità della superficie di assorbimento delle sierose e di assorbimento dei prodotti patologici.

In complesso dunque anche questo sintomo non ha e non può avere nè un significato patognomonico nè un'interpretazione rigidamente schematizzabile. Come tutti i sintomi di tutta la clinica ha valore non in sè e per sè, ma in relazione a tutti gli altri e al quadro generale della malattia.

E' anche qui, il sempre incontrastato valore del raziocinio clinico che si impone sopra tutti i metodi di laboratorio dai quali lungi dall'essere eliminato o sminuito, esso raziocinio viene invece arricchito di preziosi elementi che riuniti e vagliati, possono rendere tanto più esatto e comprensivo il giudizio sintetico della clinica.

RIASSUNTO.

La labilità plasmatica è causata dalla rottura dell'equilibrio normalmente esistente fra le diverse quote proteiche del plasma, allorquando aumentino le globuline (frazioni idrofobe) rispetto alle albumine (frazioni più idrofile). Il fenomeno non è specifico per nessuna malattia essendo causato da tossiemia per necrobiosi. Si può ricercare sul plasma e sul siero: in quest'ultimo però lo squilibrio è minore perchè mentre rimangano presenti tutte le albumine che erano nel plasma se ne va la metaglobulina che si è trasformata in fibrina per il fenomeno della coagulazione.

Sul plasma si usano le reazioni di Costa e di Fahraeus, sul siero quelle di Matefy e di Daranyi. L'A. ha praticato 200 reazioni di Costa, 100 in parallelo fra la reazione di Costa e quella di Fahraeus, circa 1000 reazioni di Fahraeus e 40 sui sieri.

Sebbene non specifica la reazione ha un valore di sintomo prezioso valendo a chiarire se sindromi funzionali che spesso costituiscono i primi segni della tbc. polmonare sono di origine tossiinfettiva oppure no, serve contro la simulazione della malattia, non serve a dire se una lesione è evolutiva o no ma fornisce ragguaglio preciso se essa è causa di tossiemia o no. Per la prognosi ha un valore relativo ma non può in alcun modo far prevedere quale sarà l'andamento ulteriore della malattia.

Complessivamente la ricerca della l. p. è così semplice e facile e dà ragguagli così precisi ed obiettivamente così inequivocabili che il trascurarla è come trascurare la termometria o la ricerca degli altri sintomi fra i quali essa deve essere accolta senza titoli di speciali proprietà patognomoniche, ma con assoluto chiaro riconoscimento del suo valore di sintomo.

III.

Istituto di Patologia e Clinica Medica della R. Università di Sassari.
Direttore inc.: prof. Giuseppe Sabatini.

Modificazioni del tasso glicemico indotte negli individui iperglicemici e glicosurici da minime dosi di sali dei metalli oligodinamici.

Nota II.

Prof. G. Sabatini, Direttore e dott. Marco Pazzi, assistente vol.

In un lavoro pubblicato su questo Giornale (*Policlinico*, Sez. Medica, n. 6, 1929), G. Sabatini ha dimostrato che:

1) minime dosi, variabili da uno a mezzo milligrammo, di sali (cloruri) di metalli pesanti, ai quali viene riconosciuta azione oligodinamica, introdotte in circolo nell'uomo, producono costantemente modificazioni obbiettive e apprezzabili;

2) le modificazioni osservate consistono in un aumento, sempre dimostrabile e a volte assai cospicuo, del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi ed in una elevazione, fino al doppio, del tasso glicemico;

3) queste modificazioni sono transitorie e di regola tutte le primitive condizioni si sono ripristinate alla 24ª ora;

4) il modo di reagire dell'organismo, almeno per le osservazioni fatte dall'Autore non appare legato all'eventuale esistenza di speciali stati morbosi.

Nel presente studio noi ci siamo diretti ad assodare il comportamento della glicemia, di fronte alle minime dosi di metalli oligodinamici, negli individui iperglicemici e glicosurici.

Questo nuovo ciclo di esperienze non fu istituito a caso, ma in base all'osservazione fatta da Sabatini nelle precedenti ricerche, nelle quali fu possibile vedere che in qualche caso particolare l'andamento della glicemia dopo le iniezioni di sali metallici si allontanava dalla regola.

Il metodo di indagine non differisce, in queste ricerche, da quello già adottato e descritto da Sabatini; i metalli adoperati furono il mercurio e il rame, sempre sotto forma di cloruri; la dose iniettata fu di un milligrammo, per via endovenosa. Fu esaminato anche il comportamento dei globuli rossi e bianchi; ma di queste indagini non vengono riportati i risultati, poichè corrispondono completamente a quanto fu trovato da Sabatini nella prima serie delle sue ricerche.

I risultati delle presenti ricerche, riguardanti il comportamento della glicemia, sono riassunti nello specchietto seguente:

1ª SERIE: *Iniezione endovenosa di 1 milligr. di bicloruro di mercurio.*

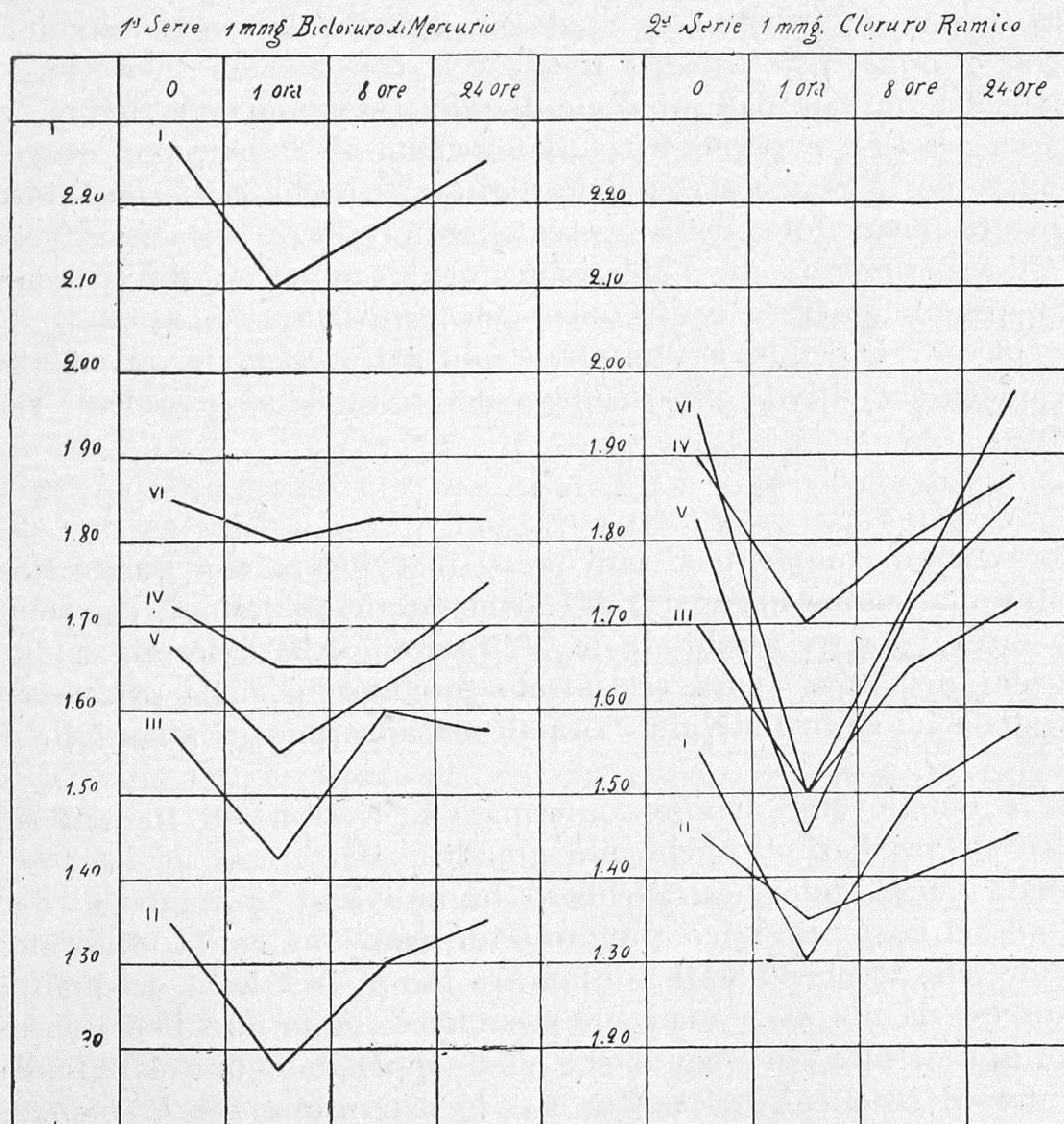
Glicemia.

	prima dell'iniez.	1 ora dopo	8 ore dopo	24 ore dopo
1° Caso	2,27	2,10	2,17	2,25
2° »	1,35	1,17	1,30	1,35
3° »	1,57	1,42	1,60	1,57
4° »	1,72	1,65	1,65	1,75
5° »	1,67	1,55	1,62	1,70
6° »	1,85	1,80	1,82	1,82

2ª SERIE (1): *Iniezione endovenosa di 1 miligr. di cloruro ramico.*

	prima dell'iniez.	1 ora dopo	8 ore dopo	24 ore dopo
1° Caso	1,55	1,30	1,50	1,57
2° »	1,45	1,35	1,40	1,45
3° »	1,70	1,50	1,65	1,72
4° »	1,90	1,70	1,80	1,87
5° »	1,82	1,45	1,72	1,85
6° »	1,95	1,50	1,75	1,97

Per maggiore chiarezza, e per mettere in evidenza, a colpo d'occhio, i risultati ottenuti nelle esperienze, li presentiamo graficamente nella seguente tabella:



(1) I casi formanti oggetto della 2ª serie di ricerche non sono sempre gli stessi di quelle della 1ª serie; di conseguenza meno che mai corrispondono fra loro i numeri d'ordine dei casi facenti oggetto delle due serie.

I risultati ottenuti nelle nostre esperienze, si possono così enunciare:

sono stati scelti degli individui iperglicemici, e quasi tutti con contemporanea glicosuria e messi a dieta alimentare costante; quindi è stata determinata la glicemia, al mattino a digiuno; questa ha dato valori iperglicemici, compresi fra 1,35 ‰ e 2,27 ‰; in una parte degli individui in esame, dopo determinazione della glicemia, è stato iniettato, *intra venam*, un milligrammo di cloruro mercurico (1ª serie), ed in un'altra parte un milligrammo di cloruro ramico (2ª serie); quindi è stato rideterminata la glicemia, dopo 1 ora dell'iniezione, dopo 8 ore e dopo 24 ore: si noti a questo punto che, fino al prelevamento del sangue per la glicemia dell'8ª ora, l'infermo veniva mantenuto digiuno;

in tutti i soggetti iperglicemici così trattati con iniezioni, si è osservata, dopo la 1ª ora dall'iniezione, un abbassamento del tasso glicemico, che talvolta ha raggiunto valori notevolmente bassi; questo abbassamento persisteva ancora all'8ª ora, constatandosi però che già in questo momento il valore glicemico tornava ad aumentare; alla 24ª ora il tasso della glicemia aveva ripreso la quasi identica cifra constatata prima dell'inizio dell'esperienza;

questo comportamento della glicemia negli *individui iperglicemici* (diabetici glicosurici nella quasi totalità) è dunque perfettamente l'opposto di quello trovato da Sabatini in analoghe ricerche fatte su *individui normali e con glicemia fisiologica;* è notevole la constatazione che, dopo l'abbassamento determinato dall'iniezione di sale, osservato nella 1ª ora, la glicemia torna a salire, e già si trova riaumentata all'8ª ora, pur essendo tenuto l'individuo in esame a completo digiuno; ciò che conferma l'idea, già positivamente deducibile dalla assoluta uniformità e costanza di risultati in tutti gli esperimenti, che l'abbassamento glicemico sia direttamente dovuto alla sostanza iniettata e dipendente dal suo tempo di azione;

il cloruro ramico si è dimostrato più attivo del cloruro mercurico, la quale maggiore attività già risultava del resto dalle precedenti ricerche di Sabatini.

*
* *

Ed ora alcuni commenti ai fatti messi in evidenza con queste ricerche.

Anzitutto ci sembra necessario di considerare le obbiezioni, che sono state avanzate circa i valori assoluti e le oscillazioni della glicemia a digiuno. Già Hansen, nel 1923, aveva riscontrato oscillazioni della glicemia a digiuno in diabetici ed in individui normali ma appartenenti a famiglie di diabetici.

Serio e Bongiovanni hanno confermato le ricerche di Hansen ed anzi hanno trovato oscillazioni anche più grandi.

Secondo questi autori esisterebbero in individui normali e diabetici oscillazioni del tasso glicemico a digiuno formanti una curva uniformemente discendente, che toccherebbe il minimo fra le ore 10 e le 11 del mattino.

La discesa da noi osservata nelle ricerche eseguite non può rientrare in questo ordine di idee, in quanto che vi si oppongono due dati fondamentali: primo, il fatto che nei nostri casi le determinazioni *in bianco*, cioè

senza iniezione di sali, non hanno dimostrato mai discese spontanee del valore glicemico nella mattinata, e ciò in contrasto colle osservazioni di Serio e Bongiovanni; secondo, il fatto, e ciò riguarda gli individui normali, che nella 1ª serie di ricerche, Sabatini ha riscontrato, dopo l'iniezione dei sali metallici in parola, un aumento della glicemia, studiata al mattino e a digiuno, mentre negli iperglicemici noi constatiamo il fenomeno opposto, e quindi le cause devono essere diverse.

Noi non sappiamo a quale fatto possa essere attribuito il comportamento della glicemia trovato da Hansen e da Serio e Bongiovanni: forse dal non aver tenuto i soggetti esaminati in completo riposo o dal non averli sottoposti per vari giorni a una dieta costante; non entriamo, ad ogni modo, nella discussione di questo argomento.

Pure accettando, in linea generale, che piccole variazioni della glicemia si possano sempre avere, ciò non tocca affatto i risultati delle nostre esperienze, anche perchè gli scarti, da noi trovati nel valore glicemico, sono troppo grandi e bruschi (da un'ora all'altra) per essere ritenuti fisiologici, in individui per di più tenuti a dieta fissa, a digiuno ed a letto: e poi per la costanza dell'andamento della curva glicemica in *tutti* i casi, con depressione già dopo la 1ª ora, e ritorno al valore iniziale alla 24ª ora.

Ricordiamo, poi, che osservazioni sul ricambio degli idrati di carbonio sotto l'azione di metalli e metalloidi, sono state fatte da vari ricercatori, con degli esperimenti su individui normali e diabetici, per quanto in ordine di idee assolutamente diverse dal nostro.

Maurizio Ascoli e i suoi allievi hanno studiata, oltre dieci anni fa, l'azione biologica di colloidi e sali inorganici.

Giustamente l'Ascoli in quel momento notava che l'interesse degli studiosi si era concentrato quasi esclusivamente sullo stato colloidale di dette soluzioni, per un certo fascino quasi misterioso di queste particelle cariche di elettricità, e concludeva che « le nostre conoscenze dell'influenza dei metalli sul ricambio poggiano sopra dati discordi per taluni, incompleti e deficienti per altri ». Le esperienze di Ascoli e dei suoi collaboratori si sono svolte però da un punto di vista diverso dal nostro, prendendo in esame l'azione dei colloidi e dei sali metallici sugli enzimi autolitici e sul ricambio proteico in vitro e in vivo.

Da un punto di vista un po' più vicino al nostro, l'azione di minime dosi di ioni di metalli e metalloidi in questi ultimi tempi è stata presa in considerazione sia per interpretare il meccanismo dell'attività glicoregolatrice dell'insulina, sia per tentare nuove vie per la cura del diabete, partendo dal concetto che tracce di certi metalli fossero curatrici della malattia in parola.

Campanacci osservò che lo zolfo colloidale in piccole dosi, tanto per via orale che per via ipodermica, ha la proprietà di modificare il metabolismo degli idrati di carbonio abbassando il tasso glicemico.

Bertrand e Macheboeuf, con iniezioni di un milligrammo di cloruro nicheloso e cobaltoso, non solo ottennero una modificazione del tasso glicemico sempre in senso negativo, ma videro anche che piccolissime dosi di nickel e di cobalto aumentavano moltissimo l'azione dell'insulina.

Rathery e M.lle Levina hanno riscontrato che non in tutti i casi di glicosuria si riesce con nickel e cobalto a fare scomparire, almeno temporaneamente, lo zucchero dalle orine ma vi sono alcune forme diabetiche in cui il nickel e il cobalto non hanno alcuna azione; ad ogni modo confermano almeno in parte i risultati dei suddetti AA., che viceversa sono negate da altri.

Foucin e Sandor sperimentando con lo zolfo colloidale, per via endovenosa e sottocutanea, in dosi però relativamente alte, ottennero in alcuni casi la caduta del tasso glicemico; però tale glicemia si accompagnava con caduta del tasso dei leucociti: l'azione di questo metalloide non è paragonabile coi fenomeni da noi osservati.

Varie furono le teorie accennate e messe in causa per cercare di spiegare queste modificazioni dalla curva glicemica e individuarne l'intimo meccanismo.

Bertrand e Macheboeuf, dimostrando come piccolissime quantità di nickel e cobalto siano contenute nell'organismo umano e più precisamente nel pancreas, attribuiscono la caduta del tasso glicemico al fatto che le iniezioni di nickel o cobalto aumenterebbero la percentuale di metalli nell'ormone pancreatico; e così spiegano anche la maggiore azione dell'insulina allorquando è associata al nickel e cobalto.

Il Campanacci pensa che la ipoglicemia da zolfo sia dovuta all'influenza diretta da esso esercitata sopra l'attività pancreatica, o meglio sopra l'attività dell'ormone pancreatico rispetto agli idrati di carbonio. Così il fatto che lo zolfo fa parte costitutiva dell'insulina ed ancor più il fatto che per l'allontanamento dello zolfo il potere dell'insulina è notevolmente diminuito, hanno lasciato supporre al Campanacci che il diabete possa essere sostenuto da una deficienza di zolfo, che si rifletterebbe con un'insufficiente trasformazione di insulina o con una produzione di insulina ad attività ridotta.

Secondo questi autori quindi la diminuzione del tasso glicemico sarebbe dovuta al fatto che con l'introduzione del metalloide si verrebbe a supplire ad una deficienza quantitativa di un componente dell'insulina, aumentandone di conseguenza l'azione.

Questa teoria però non può avere applicazione nel caso nostro, in quantochè vi si oppongono diverse considerazioni: fra le altre sta quella che non venne mai dimostrata nell'insulina la presenza dei metalli mercurio e rame.

Secondo Foucin e Sandor la constatazione della diversità dei risultati nel comportamento dell'insulina andrebbe riferita al fatto che lo zolfo dovrebbe esercitare la sua azione sul sistema neuro-vegetativo: questi AA. affermano che i simpaticotonici reagirebbero con un aumento del tasso glicemico, i vagotonici con una diminuzione, gli individui a sistema neuro-vegetativo integro non presenterebbero nessuna variazione. Oltre la considerazione che non sempre è cosa facile lo stabilire in quale gruppo possa essere classificato un dato individuo, è opinione di quasi tutti gli endocrinologici che i diabetici devono essere classificati fra i simpaticotonici: quindi nelle nostre esperienze, se si trattasse di un meccanismo nervoso vegetativo, dovremmo avere non un abbassamento del tasso glicemico, bensì un aumento.

Crediamo che nell'interpretazione dei risultati delle nostre ricerche l'andamento della glicemia, come l'abbiamo riscontrato, non possa farsi risalire ad un'azione del metallo sull'insulina; come pure siamo d'avviso che non sia da estendere ai metalli da noi usati, nessun'altra delle ipotesi interpretative finora emesse per interpretare altre diminuzioni sperimentali della glicemia. Noi crediamo che si debba pensare invece che entrino in gioco nelle nostre esperienze azioni probabilmente di tipo enzimatico e, per alcuni dati emersi già nel corso delle ricerche, abbiamo motivo per ritenere che sia interessata, in questi fenomeni, l'attività del fegato.

Stiamo appunto studiando l'azione dei metalli oligodinamici sugli epatopazienti, sperando di poterne trarre dati per l'interpretazione anche dei fatti, che siamo venuti fin qui descrivendo, riguardanti il comportamento della glicemia di fronte alle minime dosi di sali di mercurio e di rame, in individui iperglicemici e glicosurici: il quale comportamento, ripetiamo, è l'opposto di quanto si è visto avvenire nei soggetti normali.

RIASSUNTO.

Ricollegandosi con le ricerche pubblicate da G. Sabatini nel 1929, circa le modificazioni indotte nell'organismo umano da minime dosi di sali dei metalli oligodinamici, gli AA. hanno studiato il comportamento del tasso glicemico di individui con iperglicemia e glicosuria, sottoposti ad iniezioni intravenose di 1 milligr. di cloruro mercurico o di cloruro ramico.

Ed hanno trovato che, contrariamente a quanto avviene nei soggetti normali, in questi iperglicemici si ha un abbassamento del tasso glicemico.

Gli AA. illustrano il significato e l'interpretazione da conferire ai dati messi in rilievo.

BIBLIOGRAFIA.

Ascoli Maurizio. *Sull'azione biologica dei colloidi e sali inorganici.* Biochimica e Terapia Sperimen., I, fasc. IX, 1909.

Bertrand e Macheboeuf. *Per accrescere l'azione dell'insulina.* Presse Médicale, n. 58, 1926.

Id. Id. *Il nickel e il cobalto accrescono l'azione dell'insulina.* Ibid., n. 58, 1926.

Campanacci. *Zolfo e metabolismo degli idrati di carbonio.* Giornale di Clinica Medica, n. 11, 1927.

Foucin e Sandor. *Il problema dell'abbassamento della glicemia per iniezione di zolfo.* Comptes-Rendus de la Soc. de Biol., n. 27, 1926.

Hansen. *Ricerche sullo zucchero del sangue nell'uomo.* Acta med. Scandinavica, suppl. 4.

Rathery e Levina. *Influenza dei sali di cobalto e nickel su alcuni diabetici.* Presse Médicale, n. 46, 1926.

Sabatini G. *Modificazioni indotte nell'organismo umano da minime dosi di sali di metalli oligodinamici.* Policlinico, Sez. medica, n. 6, 1929.

Serio e Bongiovanni. *Sulla somministrazione d'insulina per via orale e su alcuni composti ad azione ipoglicemizzante.* Riforma Medica, n. 14, 1928.

IV.

Istituto di clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. V. Ascoli

SULLE SECREZIONI PANCREATICHE

Nota III. — Le secrezioni pancreatiche dopo l'iniezione di peptone (1).

Dott. R. Carusi, assistente vol.

Il peptone, come l'istamina, è una sostanza che esiste nell'organismo, e si può trovare presente nello stomaco e nell'intestino durante la digestione delle sostanze albumose, compiuta dal succo gastrico o dal secreto pancreatico. Però esso non persiste a lungo nell'apparato digerente, perchè rapidamente scompare, e pare che si trasformi in albumina.

Hofmeister, Schmidt-Mülheim avrebbero trovato i peptoni nel sangue durante la digestione delle albuminose; ma tale fatto non è stato confermato da Neumeister.

In rapporto alla loro costituzione chimica, i peptoni sono dei corpi proteici, derivati dalle albumose primarie e secondarie; e come abbiamo detto, la pepsina può scomporre la proteina idrolizzandola, fino allo stato di peptone.

I peptoni si distinguono dalle proteine naturali per la loro proprietà di essere facilmente solubili; e benchè lentamente, essi possono diffondersi attraverso le membrane.

È merito di Witte, di aver ottenuto quel peptone allo stato secco, che è usato normalmente in pratica.

Come abbiamo visto, tanto il peptone, quanto l'istamina hanno una origine comune, perchè entrambi sono prodotti della digestione delle albumose; inoltre il peptone contiene per ogni grammo, mgr. 3 d'istamina (Abel, Geilung).

Tuttavia il peptone non può considerarsi, secondo Wolff, chimicamente costante, contenendo anche una percentuale di acido-albumine.

Secondo le ricerche di Albertoni, Fano e Schmidt-Mülheim, la rapida iniezione endovenosa di peptone in proporzione di grammi 0,30 per kgr. di peso, rende il sangue incoagulabile per parecchie ore. Tale proprietà pare sia dovuta al fegato, il quale sotto lo stimolo del peptone, libererebbe una sostanza incoagulante (Nolf); tuttavia pare che anche i leucociti contribuiscano a tale funzione.

---

(1) Comunicazione fatta al XXXIV Congr. Medic. Int. Roma, ottobre 1928.

Piccole dosi di peptone hanno un effetto opposto, rendendo il sangue facilmente coagulabile; il Doyon ha notato che le soluzioni concentrate di peptone fanno contrarre la milza del cane fino al punto da opporsi al passaggio del sangue.

Per quanto riguarda le nostre ricerche, ricordiamo che il peptone favorisce la secrezione biliare; per tale azione Stepp pensò di usarlo per stimolare la secrezione pancreatica; egli, introducendo acqua peptonata nel duodeno, provocava un aumento del deflusso pancreatico; tale prova pare che sia sprovvista di qualsiasi valore pratico, secondo quanto afferma Frouin, il quale non ha trovato alcun aumento della secrezione pancreatica esterna, applicando la prova di Stepp.

Inoltre è stato anche notato che il peptone, aggiunto ad una soluzione di acido cloridrico, ne diminuisce il potere eccito-secretorio.

Secondo Bial, il peptone rende più attiva l'azione amilolitica del siero di sangue.

Le ricerche sul comportamento della glicemia, dopo somministrazioni di peptone, sono più numerose e concordi.

In genere è stato notato che il peptone provoca una iperglicemia, più o meno notevole, la quale però non conserva un ritmo costante, ma si mostra variabile da soggetto a soggetto, e spesso nello stesso soggetto, durante la prova sperimentale.

Kuriyama ha iniettato nei conigli gr. 0,50-0,75 di soluzione di peptone Witte al 10 %, ed ha osservato una iperglicemia piuttosto leggera nei successivi 11-30 m., con un ritorno al normale dopo 34 m. dall'iniezione.

Achard e Feuillié con iniezioni endovenose nei cani, somministrarono ctgr. 8 di peptone per kgr. di peso, e notarono un aumento della glicemia da 0,10 a 0,16 dopo 8 m. con persistenza della iperglicemia dopo 2,1/2 h.; tale comportamento fu confermato in successivi esperimenti.

Nord Folke ha usato la via sottocutanea e la via endovenosa nei conigli; egli non ha notato alcuna modificazione della curva glicemica con ctgr. 2-3 di peptone per kgr. di peso; portando la dose a 0,50, e sperimentando su 6 conigli, in uno ebbe netta iperglicemia, in un altro modico aumento, in quattro alcuna variazione. Aumentando la dose di peptone a gr. 1 per kg., egli ha notato una netta iperglicemia, con vasocostrizione dei vasi delle orecchie. Egli pensa quindi che a partire da 0,50 gr. per kg. di peso si abbia una netta iperglicemia da peptone; tuttavia la sua azione è piuttosto capricciosa.

Pollak con iniezione sottocutanea di soluzione di peptone ebbe un aumento della glicemia da 0,08 a 0,17 in 2,1/2 h.

Lüttichau non conferma tali risultati, in quanto non ha avuto iperglicemia in un cane di kg. 8,700 con gr. 0,9 di peptone, e in un altro di kg. 12,600 con gr. 2 di peptone.

Mac Guigan e Ross hanno trovato che l'iniezione endovenosa di peptone provoca una ipoglicemia, con un tasso glicemico che passò da 0,104 a 0,027.

Per spiegare il meccanismo dell'azione iperglicemizzante ottenuta dall'introduzione del peptone, il Pollak ha bloccato il simpatico con iniezione d'ergotamina, ed ha poi somministrato alcuni derivati albuminoidei; non

avendo notato alcuna variazione della glicemia, crede che alcuni amino-acidi possono provocare una iperglicemia per una stimolazione del simpatico.

Per stabilire se il peptone agisce sul glicogeno epatico nel produrre l'iperglicemia, Nord Folke ha reso l'animale ricco in riserve di glicogeno, e poscia ha iniettato il peptone; in tali casi la glicemia è stata influenzata in modo minore che negli altri casi; il peptone agirebbe quindi direttamente sul glicogeno epatico.

È stato anche studiato il rapporto tra iperglicemia da peptone e secrezione di adrenalina. (Glassner e Pick, Froelich e Pollak).

Hülse e Strauss hanno notato che il peptone rinforza l'azione vasocostrittiva dell'adrenalina nella rana, e nel cane aumenta la sua azione sulla pressione sanguigna.

Nord Folke ha trovato che piccole quantità di peptone per iniezioni sottocutanee non modificano la curva glicemica dell'adrenalina; la dose di 1 gr. per kg. di peso sembra talora allungare un poco la curva glicemica dell'adrenalina; tuttavia il comportamento del peptone anche in queste ricerche conserva un'azione capricciosa, pur sembrando agire sullo zucchero, mobilizzandolo.

Houssay e Molinelli iniettando delle soluzioni di peptone nei cani hanno provocato una secrezione più o meno intensa di adrenalina, ma con azione irregolare ed effimera. Essi pensano che tale meccanismo capriccioso sia dovuto alla composizione del peptone usato.

Per le nostre ricerche, ci siamo serviti del peptone secco Witte, di cui si facevano delle soluzioni estemporanee, a leggero calore, in acqua distillata, sterile.

Abbiamo creduto di servirci di tale procedimento per essere sicuri della soluzione, ed inoltre per evitare la sterilizzazione ad alta temperatura, la quale può alterare la composizione del peptone. Infatti noi pensiamo che i risultati talora incostanti riferiti dagli AA. siano sopratutto da riportarsi o alla cattiva qualità del prodotto, oppure al metodo di sterilizzazione, il quale può modificare le proprietà del peptone.

La quantità di peptone somministrata è stata la più alta possibile, per avvicinarci alla dose di gr. 0,50, per Kg. di peso, che è quella più rispondente allo scopo.

Tuttavia bisogna ricordare che il peptone si scioglie difficilmente a freddo, per cui è necessario usare una soluzione a basso titolo. Per renderlo più solubile, in commercio si usa aggiungere un acido o un alcale; ma per i nostri esperimenti abbiamo stimato usare la soluzione di peptone puro.

Le soluzioni venivano iniettate sottocute, in quantità proporzionale al peso dell'animale, il quale era a digiuno da 18 ore.

In un caso (III) l'iniezione che doveva esser fatta sottocutanea, al collo, entrò in una vena; vedremo i disturbi che ne ebbe l'animale, e come reagì alla rapida immissione in circolo della soluzione; in tutti gli altri casi, le iniezioni sottocutanee non dettero luogo a nessun disturbo nell'animale.

I fermenti pancreatici nel siero di sangue ottenuto con la puntura del cuore o della femorale furono dosati prima dell'iniezione di peptone, dopo 30, 60, 120 m., coi metodi riferiti altrove; la glicemia fu dosata ad eguale intervallo di tempo, col micrometodo di Bang.

I dosaggi furono ripetuti nel succo pancreatico, ottenuto con fistola alla Paulow.

Caso I. — Cane bianco, Kg. 7,200.
6-3-28. — Peptone ctgr. 60.
Glicemia: 0,64 - 1 - 0,82 - 0,96 ‰
Diastasi: 0,75 - 0,85 - 0,89 - 0,85 ‰
Lipasi: 1,5 - 1,6 - 1,6 - 1,5 cc. soda 10/N.

Osservazione: L'introduzione di peptone provoca una rapida iperglicemia, la quale è ben netta e si manifesta entro i primi 30 m.; è seguita da un lieve abbassamento, per conservarsi sempre nettamente elevata ancora dopo 2 ore.

Anche la diastasi ha avuto un accenno all'aumento, il quale non è stato parallelo all'aumento glicemico. La lipasi a sua volta ha mostrato un lieve aumento; tuttavia non possiamo notare alcun rapporto tra le due secrezioni esterne e la glicemia.

In questo caso il peptone ha stimolato la secrezione enzimatica del pancreas, ed ha prodotto una iperglicemia netta.

Caso II. — Cane bianco, Kg. 6,200.
24-4-28. — Peptone ctgr. 50.
Glicemia: 0,81 - 0,78 - 0,84 - 0,78 ‰
Diastasi: 0,21 - 0,29 - 0,11 - 0,07 ‰
Lipasi: 1 - 1,2 - 1 - 1 cc. soda 10/N.

Osservazioni: In questo caso, non riscontriamo una netta azione del peptone sia sulla glicemia, sia sui fermenti. Ad una scarsa ipoglicemia segue un lievissimo aumento, al quale non possiamo dare alcun valore, perchè entra nei limiti d'errore dei metodi usati.

La diastasi ha avuto un accenno all'aumento, e poscia è sempre diminuita, fino a raggiungere una cifra molto bassa dopo le due ore. La lipasi s'è mantenuta piuttosto costante.

Non possiamo da questo caso dedurre alcun insegnamento utile, e ciò è dovuto, a nostro modo di vedere, alla scarsa quantità di peptone usato.

Tuttavia risulta evidente che non esiste alcun rapporto tra la secrezione esterna e la glicemia.

Caso III. — Cane bianco, Kg. 11,300.
23-10-28. — Peptone gr. 2,50.
Glicemia: 0,88 - 3,67 - 1,92 - 1,03 ‰
Diastasi: 1,14 - 1,07 - 1 - 1,04 ‰
Lipasi: 0,4 - 0,4 - 0,4 - 0,4 cc. soda 10/N.

Osservazioni: Il presente caso è interessante per il risultato ottenuto dalla somministrazione del peptone, in quantità piuttosto elevata.

Durante l'introduzione della soluzione di peptone fatta sotto la cute del collo, l'ago penetrò entro un vaso sanguigno, e circa cc. 10 di soluzione al 5 % vennero iniettati intravene. Dopo circa 10 m. il cane dette segno di sofferenza, abbandonando la testa e rilasciando gli arti posteriori; tali disturbi

si diffusero poco dopo agli arti anteriori, tanto da obbligare il cane a giacere a terra, in stato di abbandono, e con occhio smorto. Ebbe abbondanti perdite di urine e di feci; non convulsioni, nè stato di eccitazione. Dopo circa 30 m. si iniziò un lieve miglioramento. Per sottrargli il sangue, gli venne praticata la puntura del cuore, ma la pulsazione cardiaca, come la pressione del sangue, era così bassa, da non permettere lo spontaneo reflusso del sangue nella siringa.

Tale fatto va messo in rapporto evidentemente con la proprietà del peptone già riferita, di rendere cioè ipercoagulante il sangue, allorchè viene somministrato in piccola dose. Probabilmente esso esplica anche un'azione sulla viscosità sanguigna. Dopo circa 40 m. l'animale si cominciò ad alzare sulle gambe, pur conservando uno stato d'intontimento generale. Man mano tali disturbi cessarono, e dopo 3 ore il cane era ritornato pressochè normale.

I risultati ottenuti, durante lo *shock*, sulla glicemia sono del massimo interesse. Infatti la glicemia da 0,88, dopo 30 m., e cioè durante lo stato di depressione, giunse a 3,67, valore mai ottenuto in molteplici nostri esperimenti sul comportamento della glicemia.

A questo enorme aumento, e col regredire dei sintomi di sofferenza, segue una rapida discesa della glicemia; tuttavia essa si mantiene sempre elevata, ed anche dopo due ore è molto maggiore del tasso iniziale.

In confronto a questo comportamento della curva glicemica, noi possiamo osservare una risposta quasi negativa dei fermenti pancreatici. Infatti essi si mostrano scarsamente influenzati dal peptone, e tendono a diminuire, conservando una curva capricciosa, per nulla in rapporto con la glicemia.

La lipasi non ha mostrato alcuna modificazione nella sua attività enzimatica.

Vedremo quale valore dare a questo esperimento, nell'interpretazione del meccanismo d'azione del peptone sulla secrezione pancreatica.

Caso IV. — Cane bianco, Kg. 8.
5-4-28. — Peptone ctgr. 50.
Glicemia: 0,89 - 1 - 1,07 - 1,10 ‰
Diastasi: 0,32 - 0,33 - 0,33 - 0,29 ‰
Lipasi: 1,2 - 1,2 - 1,3 - 1,3 cc. soda 10/N.

Osservazioni: La risposta della glicemia all'iniezione di peptone è stata anche in questo caso netta, ma piuttosto tardiva. Infatti il massimo aumento di 0,21 ‰ lo riscontriamo soltanto dopo 2 ore; al contrario la diastasi è stata scarsamente influenzata dal peptone, e solo si osserva una diminuzione alla 2ª ora, in corrispondenza dell'aumento del tasso glicemico. In questo caso sembrerebbe esistere un parallelismo tra la glicemia e la diastasi. La lipasi è quasi immodificata nella sua attività enzimatica.

Caso V. — Cane con macchie nere, Kg. 6.
17-7-28. — Peptone gr. 2,50.
Glicemia: 0,96 - 1 - 1,14 - 1,10 ‰
Diastasi: 0,50 - 0,90 - 0,61 - 0,78 ‰
Lipasi: 1,5 - 1,6 - 1,9 - 1,8 cc. soda 10/N.

Osservazioni: In questo caso è stata somministrata una quantità piuttosto alta di peptone, in confronto degli altri casi.

Anche in questo, la curva glicemica ha avuto un rialzo netto, che si è manifestato con una punta massima dopo la prima ora.

A malgrado però la quantità di peptone, il tasso glicemico non ha avuto un aumento molto superiore ai casi precedenti, trattati con minore dose.

La diastasi e la lipasi hanno mostrato una netta influenza peptonica; infatti la diastasi è aumentata notevolmente dopo 30 m. e s'è mantenuta sempre superiore al valore iniziale. La lipasi anch'essa è aumentata, ma non in modo parallelo alla diastasi, per cui sorge il sospetto che le due secrezioni, pur risentendo l'azione del peptone, non siano stimolate contemporaneamente, in modo identico. Questo ci fa pensare che le due secrezioni esterne abbiano una certa indipendenza secretiva tra loro.

Tra le secrezioni esterne e la glicemia, anche in questo caso non esiste alcun rapporto.

Le ricerche sulla secrezione pancreatica in seguito all'iniezione di peptone sono state ripetute nel cane portante la fistola pancreatica.

L'esperimento è stato eseguito dopo cinque giorni dall'operazione: le condizioni dell'animale erano buone; il deflusso pancreatico s'era stabilito normalmente, attraverso il dotto principale.

Prima di iniettare la soluzione di peptone, abbiamo raccolto durante 30 m. il succo, che usciva a gocce dal dotto; in seguito sono stati iniettati gr. 3 di peptone in soluzione al 10 %.

Nei primi 30 m., sono stati raccolti cc. 4 di succo pancreatico, con una frequenza di circa 7 gocce al m. Nei 30 m. successivi all'iniezione, la quantità totale è stata di cc. 3,2; la frequenza delle gocce è diminuita a 4 al m.

Negli altri 30 m. s'è avuto un aumento nella frequenza, con un massimo di 12 gocce al m., sopratutto al 45° minuto dall'iniezione; la quantità totale però è stata costante, non oltrepassando cc. 4; nei successivi 30 m. è diminuito il deflusso pancreatico, riportandosi a gc. 4 al m. e con una quantità totale di cc. 3.

I dosaggi dei fermenti si riferiscono al secreto pancreatico ottenuto prima dell'iniezione di peptone, dopo 30, 60, 90 minuti.

Diastasi:	9,09 -	6,90 -	10,52 -	7,42 ‰	
Lipasi:	2,1 -	1,8 -	1,9 -	1,5	cc. soda 10/N.
Tripsina:	15,2 -	15,8 -	14,6 -	15,7	id. id. id.

Osservazioni: Dall'osservazione e dal dosaggio diretto dei fermenti pancreatici ottenuti dalla fistola, dopo l'iniezione di peptone, emerge che un accenno ad una stimolazione s'è avuto nella seconda mezz'ora dopo l'iniezione. L'aumento quantitativo del succo non è stato però cospicuo, come poteva apparire dalla frequenza delle gocce, e s'è mantenuto un po' superiore alla precedente quantità, ma uguale a quella ricavata nei primi minuti.

Più importante è la conoscenza dell'attività enzimatica del succo. A tale proposito appare chiaro che anche in questo caso non si può parlare di una secrezione parallela dei tre fermenti; se v'è un aumento, esso non è elevato, nè parallelo in tutti e tre i fermenti.

Per la diastasi noi notiamo una curva che segue da vicino il comportamento del deflusso pancreatico: ad una prima diminuzione, segue un aumento, ed infine si ha una diminuzione.

La lipasi sembra avere un andamento analogo; però l'attività enzimatica si mantiene sempre inferiore a quella iniziale, per cui dobbiamo pensare che il fermento lipolitico non sia stato per nulla stimolato, anzi è stato stimolato in senso negativo dall'iniezione di peptone.

La tripsina ha subito un lieve aumento, ma esso non è in rapporto nè con il comportamento dell'attività degli altri fermenti, nè con la quantità del succo eliminato nelle frazioni di tempo.

Da questo esperimento emerge che, se pur esiste una stimolazione della ghiandola pancreatica da parte dell'iniezione di peptone, tale azione si esplica sulla qualità e non quantità dei fermenti, i quali conservano una netta indipendenza tra loro, per quanto riguarda la loro attività enzimatica.

Se mettiamo a confronto i dati ottenuti, dopo l'iniezione di peptone, con quelli ottenuti allo stato normale, notiamo che la curva delle due secrezioni è presso a poco identica, più evidente nelle diminuzioni, dopo la somministrazione del peptone.

Non possiamo quindi pensare che il peptone possa aver influito in modo manifesto sulla secrezione pancreatica, in quanto il comportamento della curva enzimatica ripete con troppa regolarità la curva che si ottiene allo stato normale.

Considerazioni critiche e conclusioni. — Dalle ricerche riferite risulta che il peptone ha un'azione sulla glicemia, elevandone il valore iniziale. Dalle esperienze sembra che tale azione non sia strettamente legata alla quantità del peptone introdotto per via sottocutanea, in quanto ctgr. 50 e gr. 2,50 di peptone dànno lo stesso aumento di glicemia; sembra invece avere una notevole influenza l'iniezione endovenosa.

L'iperglicemia tuttavia non si presenta costantemente al medesimo intervallo di tempo, nè ugualmente nei diversi animali; si ha l'impressione che ognuno risponda in modo speciale all'azione del peptone.

Non abbiamo mai potuto constatare l'assenza dell'iperglicemia da peptone, ed attribuiamo tale fatto alla qualità del peptone ed al modo di preparazione delle soluzioni. Abbiamo accennato alle ragioni che possono giustificare l'azione capricciosa del peptone, affermata da alcuni AA.

Passando a considerare il meccanismo con cui si ottiene l'iperglicemia da peptone, le opinioni non sono molto chiare in proposito.

Il Pollak crede che sia dovuta ad una stimolazione del simpatico.

Altri pensa che il peptone agisca mobilizzando lo zucchero, con azione sul glicogene epatico; s'è invocato anche l'azione adrenalinica, la quale verrebbe stimolata dalle iniezioni di peptone.

Anche in questo campo, la spiegazione del fenomeno incontra le stesse difficoltà che trova la spiegazione del meccanismo d'azione dell'insulina. Allo stato presente noi non ci sentiamo autorizzati a partecipare per l'una piuttosto che per l'altra delle teorie avanzate.

Tuttavia è di grande insegnamento il risultato del caso III.

In quel cane l'iniezione endovenosa di peptone ha provocato un rapido *shock*, con debolezza degli arti anteriori e posteriori, e con senso di abbattimento generale. Durante questo stato, e quando i fenomeni erano più intensi, la glicemia ha raggiunto un valore altissimo, circa 4 volte quello iniziale. Questo fatto potrebbe essere messo in rapporto con lo *shock*, il quale, come sappiamo, produce una iperglicemia.

A parte il fatto dell'enorme aumento raggiunto, è da notare ancora che la secrezione esterna, costituita dalla lipasi e dalla diastasi, non ha subito alcuna variazione qualitativa, così come non è avvenuto in altri momenti.

Sorge quindi spontaneo il sospetto che la dose di peptone abbia potuto agire o direttamente sul pancreas, o attraverso il sistema nervoso vegetativo, provocando un blocco totale temporaneo delle secrezioni — insulina e fermenti — in modo da aversi, accanto ad una elevata iperglicemia, una scarsa modificazione dei fermenti esterni, con un accenno ad una piccola modificazione per scarsa quantità di fermenti in circolo.

Negli altri casi il peptone ha prodotto un aumento lieve dei fermenti esterni, probabilmente per una stimolazione degli acini pancreatici.

Le nostre ricerche, che non avevano lo scopo di stabilire il meccanismo della iperglicemia da peptone, non ci permettono di trarre delle conclusioni sicure, e quindi stimiamo che altre ricerche s'impongono per cercare di chiarire il meccanismo che presiede alla glicoregolazione.

Come risultato dei nostri esperimenti possiamo stabilire che il peptone produce una iperglicemia più netta e costante di quella istaminica; il suo comportamento non s'è mostrato per nulla capriccioso, in quanto l'aumento dello zucchero nel sangue è stato presente in tutti i casi.

Rispetto ai fermenti pancreatici, il peptone ha una scarsa influenza, perchè l'aumento che si ottiene non è tale da farci pensare ad una forte stimolazione secretiva degli acini.

Non esiste alcun rapporto tra l'attività dei tre fermenti, perchè quando l'uno aumenta, l'altro può restare immutato o diminuire.

Anche con la prova del peptone si conferma quindi l'ipotesi che esiste una indipendenza secretiva tra i fermenti esterni pancreatici.

Confrontando i valori enzimatici ottenuti con l'iniezione di peptone, e quelli ottenuti allo stato normale, non si possono notare delle variazioni apprezzabili; si deve pertanto pensare che l'influenza del peptone sul pancreas sia di scarsa entità, e quindi anche tale prova è priva di utilità pratica nell'esplorazione funzionale del pancreas.

Come conclusioni possiamo stabilire:

1) L'iniezione sottocutanea di peptone provoca sempre una iperglicemia più o meno intensa; l'iniezione endovenosa provoca una notevolissima iperglicemia.

2) La secrezione esterna è stata aumentata dall'iniezione di peptone, ma non in modo manifesto, e senza alcuna correlazione enzimatica tra i fermenti.

3) Non esiste alcun parallelismo tra la secrezione esterna e l'iperglicemia, per cui sorge l'ipotesi che non esista alcun rapporto tra secrezione esterna ed interna.

4) In confronto coi valori ottenuti allo stato normale, quelli che si hanno dopo l'iniezione di peptone non presentano un aumento tale, da far pensare ad una stimolazione degli acini pancreatici da parte del peptone.

Conclusioni generali.

Scopo del presente lavoro è quello di poter stabilire il comportamento delle secrezioni pancreatiche allo stato normale, e sotto lo stimolo di alcune sostanze, derivate dalle albumose.

Dal complesso delle ricerche emerge che tanto l'istamina quanto il peptone provocano una iperglicemia più o meno costante, la quale non può essere messa in rapporto con una insufficiente secrezione interna pancreatica.

I fermenti pancreatici sono scarsamente stimolati da queste sostanze, e non presentano una curva tale, in confronto coi valori normali, da far supporre che siano stati influenzati dall'istamina e dal peptone.

L'attività enzimatica dei fermenti pancreatici è del tutto indipendente, per cui essi vengono stimolati in un modo non uniforme; vi è quindi una indipendenza sia tra le due secrezioni pancreatiche, sia tra i costituenti della stessa secrezione esterna.

Bibliografia.

Abel e Geilung. Journ. Pharm. and exp. ther., 23, I, 1924.
Achard e Feuillié. C. S. Soc. Biol., 86, 760, 1922.
Beaunis. *Elementi di Fisiologia.*
Bial. Cit. da Beaunis.
Chirey e Lebon. *Les insuffisances pancreatiques.* Masson, éd.
Damade e Grailly. Cit. da Chirey.
Doyon. Cit. da Rondoni.
Fano. Cit. da Rondoni.
Froehlich e Pollak. Cit. da Folke.
Frouin. Cit. da Chiray.
Glassner e Pick. Cit. da Folke.
Hofmeister. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., XXIV, 247, 1887.
Houssay e Molinelli. C. R. Soc. Biol., 93, 1637, 1925.
Hulse e Strauss. Zeitschr. f. ges .exp. Med., 39, 426, 1924.
Kuriyama. Journ. of Biol. Chem., 29, 127, 1917.
Luttichau. Arch. intern. de phisiologie, 19, I, 1922.
McGuigan e Ross. Journ. Biol. Chem., 22, 417, 1915.
Neumeister. Zeitschr. f. Biol., XXIV, 272, 1887.
Nolf. Cit. da Rondoni.
Nord Folks. Acta Med. Scand., LXV, 1-2, 1926.
Parsons. *Elementi di Biochimica.*
Pollak. Bioch. Zeitsch., 127, 120, 1922.
Rondoni. *Elementi di Biochimica.*
Schmidt-Mulheim. Cit. da Rondoni.

V.

ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
diretto dal Prof. Dott. ALESSIO NAZARI, medico primario e prosettore

Pulpitis da "Streptococcus viridans„ - Endocardite lenta Noduli fibrosi periarticolari.

Dott.ssa MARIA SCELBA, medico-aiuto.

STORIA CLINICA. — E. C., di anni 7, da Roma. — Genitori sani; un fratello di 10 anni affetto da cardiopatia stabilitasi all'età di 9 mesi circa dopo un breve periodo febbrile.

Nato a termine da parto eutocico. Allattamento al seno; dentizione, deambulazione, sviluppo corporeo normali.

Nessuna malattia notevole nella prima infanzia. Fu constatato sin dai primi anni di vita un discreto tumore di milza di cui non fu possibile stabilire l'etiologia.

Nell'ultima decade del Dicembre 1928 « eritema nodoso »; la malattia durò poco più di una settimana, la febbre fu modica, l'eruzione non abbondante limitata alle regioni pretibiali. Fu curato con salicilici. Da notare come questa affezione si presentasse a breve distanza di tempo e con le stesse modalità di decorso nei due fratelli.

Verso il 20 maggio 1929 dolor di gola: si osservò una lievissima tumefazione tonsillare senza essudato, la febbre non oltrepassò i 38° e il tutto scomparve rapidamente in un paio di giorni. Il bambino ricuperò il benessere perfetto e si può escludere con sicurezza che abbia avuto anche leggere elevazioni termiche nei giorni che seguirono.

Il 31 maggio la famiglia fece una gita ad Ostia; durante la giornata il bambino fu di un'estrema vivacità, corse e saltò anche esageratamente. Al ritorno fu osservato dalla madre un insolito pallore e verso le otto di sera il piccolo infermo si lamentò di un improvviso e molesto senso di freddo.

Misurata la temperatura fu constatata modica febbre (38°). L'indomani la febbre durava ancora raggiungendo nelle ore pomeridiane i 38° 6. L'esame obbiettivo era del tutto negativo: fu naturalmente esaminata la gola senza rilevare alcunchè di anormale.

Il 2 giugno il bambino accusò un senso di molestia in bocca ed infatti si osservò come la gengiva di un premolare superiore di sinistra apparisse tumefatta, iperemica e un po' dolente. In breve si ebbe fuoriuscita spontanea di pus: si era formato un piccolo ascesso nella cavità alveolare apertosi verso l'esterno con svuotamento parziale della raccolta purulenta. Dopo la rottura dell'ascesso la febbre non cadde anzi, conservando un decorso sub-continuo con remissioni mattutine, raggiunse dei massimi pomeridiani di oltre 39°.

Il 3 giugno dolore improvviso al piede destro: la cute della regione dorsale era lievemente tumefatta e presentava un leggero arrossamento. Alla palpazione si percepivano dei crepitii lungo il decorso dei tendini estensori. L'articolazione tibio-astragalica e le varie articolazioni del piede erano del tutto indolenti. L'indomani, quando i fenomeni notati a carico del piede destro erano già in regressione, i medesimi fatti comparvero alla regione simmetrica di sinistra. In meno di 48 ore il dolore cessò e i sintomi obbiettivi scomparvero d'ambo i lati. Ciò non ostante la febbre crebbe ancora di intensità toccando per parecchie ore i 40°.

Il 6 giugno si procedette al prelevamento del sangue per l'emocultura e si seminò in brodo un'ansata di pus dell'ascesso dentario: l'emocultura rimase sterile, dal pus ascessuale si svilupparono nei varî terreni e in cultura pura degli Streptococchi. Streptococchi non emolitici che nelle piastre con agar-sangue davano una tinta verdastra e formavano in brodo brevissime catene. Coesistendo con questi gli altri caratteri stabiliti da Schottmüller, tali germi vennero identificati per Streptococchi del tipo Viridans.

Nei giorni seguenti la temperatura andò gradualmente abbassandosi: il bambino era apirettico tutta la mattinata e solo nel pomeriggio presentava pochi decimi di febbre (37°.5-37°.7). Persisteva intanto la secrezione purulenta dalla gengiva perchè la pre-

senza del dente impediva alla raccolta di svuotarsi completamente; fu perciò necessario procedere alla estrazione del dente stesso, estrazione che fu eseguita il 13 giugno nelle condizioni migliori e con tutte le cautele del caso.

Dopo la piccola operazione il decorso febbrile non si modificò affatto continuando invariate le lievi elevazioni termiche pomeridiane. Le condizioni generali dell'infermo erano buone: nel sangue si notava una discreta leucocitosi polinucleare, nelle urine una lievissima albuminuria. L'esame degli organi interni rimase negativo fino al 25 giugno quando, all'ascoltazione del cuore, cominciò a percepirsi un leggero rumore sistolico alla punta. Si notò contemporaneamente un aumento nella frequenza del polso che, anche in completa apiressia, oscillava intorno ai 100 battiti al m'.

Fu intrapresa in tale epoca l'autovaccinazione dell'infermo coi germi isolati dal pus dentario.

Il 30 giugno l'esame del cuore non lasciava più alcun dubbio per la presenza di un'endocardite mitralica. Quanto al resto dell'esame obbiettivo si notava soltanto un discreto tumore di milza che non poteva valutarsi, come sintoma, se non con molta riserva perchè sicuramente preesistente.

Per circa un mese e mezzo la malattia mantenne un decorso monotono ed uniforme caratterizzato sopra a tutto dalla persistenza della febbre, sempre intermittente e modicissima con massimi raramente al disopra dei 37°.5. Si andava però già manifestando in tale periodo un'anemia non grave, ma progressiva. Si tentò, senza alcun successo, una cura salicilica che dovette sospendersi per un immediato e notevole risentimento renale.

Il 12 agosto la temperatura salì all'improvviso, senza brivido, fin quasi a 40°; si ebbero insieme un'estrema concitazione cardiaca e una dispnea impressionante, non tosse nè dolori di sorta. L'esacerbazione termica durò quasi una settimana; in terza giornata fu di nuovo prelevato il sangue per culture in brodo e in soluzione peptonata-glucosata, culture che rimasero sterili anche questa seconda volta. Quando la febbre cedette, riassumendo il decorso primitivo, si notò la comparsa di un fremito sistolico alla punta e una maggiore rudezza del soffio, il che fece concludere per una nuova *poussée* endocarditica. All'esame delle urine si trovarono cilindri ialino-granulosi e ialini.

Il 21 agosto, di notte, dolore violento, a tipo puntorio, in corrispondenza dell'emitorace sinistro con tosse stizzosa, secca, e dispnea. Nella regione cui veniva riferito il dolore si ascoltarono degli sfregamenti dolci, esclusivamente pleurici, che scomparvero l'indomani. La temperatura, durante tale episodio, si mantenne bassa.

A varie riprese, durante questo stesso periodo di malattia, furono notate delle manifestazioni cutanee: si trattava talvolta di piccoli pomfi, simili a quelli dell'urticaria, talvolta di larghe chiazze rilevate di color rosso vivo, talvolta di un'eruzione eritematosa a contorni festonati. Non ci fu mai nè dolore nè prurito e in tutti i casi l'efflorescenza fu fugacissima scomparendo senza lasciare traccie. Verso la fine di agosto, la madre del bambino si accorse che sulla superficie estensoria del gomito sinistro era comparso un piccolo nodulo: difatti, facendo flettere l'avambraccio, si vedeva nettamente sporgere al disotto dei tessuti superficiali, proprio in corrispondenza della sommità dell'olecrano, un corpicciuolo rotondeggiante, del volume di un pisello, ricoperto da cute normale. Tale nodulo si lasciava spostare passivamente sui piani profondi ed era del tutto indolente alla pressione. Un altro simile comparve successivamente sulla medesima regione, quindi due altri al gomito destro sempre sulla superficie posteriore e in prossimità della interlinea articolare. Infine formazioni analoghe si manifestarono in corrispondenza delle regioni malleolari. Caratteri comuni erano: la sede periarticolare, la subitaneità della comparsa, la consistenza fibrosa, la mancanza di reazioni flogistiche circostanti, l'indolenza assoluta. Tali noduli non solo non regredirono, ma alcuni di essi anzi andarono leggermente aumentando di volume.

Nel settembre le condizioni del piccolo infermo cominciarono a peggiorare: le funzioni intestinali, buone fino ad allora, divennero irregolari. Si avevano 3-4 scariche al giorno di feci dapprima semplicemente diarroiche, in seguito commiste con muco e con un po' di sangue. L'appetito diminuì e si giunse in breve alla anoressia assoluta con nausea e talora vomito nei tentativi di alimentazione. Lo stato generale decadde e si accentuò notevolmente l'anemia. La febbre raggiunse e talvolta sorpassò i 38° divenendo pressochè continua.

Il 9 settembre dolore improvviso all'ipocondrio sinistro, dolore che rendeva penosa la respirazione, ma che si accentuava sopra a tutto coi movimenti e nel decubito supino e disteso. Non tosse; l'esame obbiettivo rivelò con sorpresa che il tumore di milza, fin'al-

lora rimasto immutato, non era più dimostrabile. Nelle urine non si riscontrò presenza di sangue.

Il 20 e il 21 settembre, con nuovo rialzo termico, lo stato generale divenne gravissimo; il 22 crisi di affanno intenso con tachicardia imponente, senso di ambascia, tosse secca stizzosa, astenia profonda tanto che si credette imminente l'esito letale. Dopo un paio di giorni di delineò un lieve miglioramento, la febbre diminuì, l'affanno e la frequenza del polso si attenuarono e a poco a poco la malattia riprese il suo andamento uniforme, andamento che, salvo lievi oscillazioni, ha poi mantenuto sino alla fine.

Nessun speciale episodio è infatti da segnalare nei mesi che seguirono durante i quali non si assistette che al deperimento sempre più intenso, alla anemizzazione sempre più profonda del piccolo infermo: si stabilì un vero stato di cachessia, un vero marasma da infezione endocarditica. Il cuore andò sempre più aumentando di volume e il ventricolo sinistro in ispecie raggiunse enormi proporzioni; i fenomeni ascoltatori restarono immutati. La febbre non cedette se non negli ultimi giorni di vita.

Il fatto obbiettivo più notevole di quest'ultimo periodo fu la produzione di nuovi noduli periarticolari; nel novembre ne comparve uno sul ginocchio destro, nella regione anteriore, nodulo che, abbastanza rapidamente, raggiunse il volume di un piccolo cece. Vicino a questo se ne formò un altro di minori dimensioni e poi un terzo nella regione simmetrica del ginocchio sinistro. Finalmente un quarto nodulo, non più grande di un grano di canape, comparve sulla superficie dorsale della mano destra, in prossimità di un'articolazione metacarpo-falangea. Tali formazioni nodulari erano perfettamente simili per i caratteri a quelle già descritte e persistettero anch'esse senza notevoli modificazioni.

Nella settimana che precedette la morte cominciarono a manifestarsi degli edemi dapprima limitati al volto, nelle regioni palpebrali: a mano a mano essi si diffusero alla regione sacro-lombare e ai malleoli senza per altro assumere un'intensità notevole. La lunga malattia si chiuse con un episodio intestinale: improvvisi e violenti dolori nell'ambito addominale, stimolo continuo alla defecazione, tenesmo ed emissione di un po' di sangue di color rosso vivo insieme con scarse feci. All'attacco doloroso seguì uno stato di collasso cui rapidamente tenne dietro l'*obitus* (18 gennaio 1930).

Il caso che riferiamo è un caso di endocardite lenta da probabile *streptococco viridans*, caso che non presenta nè per l'etiologia, nè per il decorso e ancor meno per l'esito alcunchè di eccezionale; tutta la sua importanza consiste in una particolare manifestazione obbiettiva che, per le circostanze e le modalità della comparsa, offre l'occasione di riprendere una questione di patologia e di discuterne specialmente il valore clinico sopra a tutto dal punto di vista diagnostico. Intendiamo alludere al così detto « nodulo reumatico ». Fu Aschoff il primo che, circa 25 anni fa, descrisse nel miocardio le formazioni da lui denominate « noduli reumatici »; più recentemente Gräff ha dimostrato come formazioni simili non abbiano per sede esclusiva, se pure elettiva, il tessuto connettivo miocardico, ma possano ritrovarsi negli organi più diversi, ovunque sia tessuto mesenchimale. Ne sono state infatti descritte nel pericardio, nell'endocardio, nell'aorta, nei tessuti periarticolari, nelle inserzioni tendinee muscolari e persino nelle tonsille, nel palato molle, nella lingua. Sempre secondo Gräff, mentre la comparsa di nodi reumatici nei vari organi ovunque sia connettivo è segno caratteristico dell'infezione reumatica, la comparsa di noduli simili nel connettivo sotto cutaneo sarebbe molto più rara e presupporrebbe una particolare disposizione che sembra ereditaria.

Qualunque sia la sede, la costituzione istologica del nodulo reumatico è identica e così caratteristica che Fahr ritiene di poter dal solo esame microscopico porre una diagnosi di sicurezza.

Si tratta essenzialmente di tessuto connettivo collageno e di accumuli di cellule rotonde che talora appaiono analoghe a cellule giganti. Il tessuto con-

nettivo va incontro ad un processo di necrosi; questa necrosi è specialmente manifesta nei noduli reumatici degli adulti, mentre generalmente è appena accennata nei noduli dell'età infantile. Thannhauser paragona il nodulo reumatico alle formazioni di noduli con cellule rotonde che si hanno nella tubercolosi e alla necrosi caseosa raffronta la necrosi collagena propria delle formazioni reumatiche. Quando la necrosi collagena fibrosa è molto avanzata, i noduli non sono più capaci di regredire mentre tale regressione è possibile fino a che il processo degenerativo è poco manifesto. Ciò per la costituzione istologica. Quanto alla patogenesi, l'aggettivo di reumatici con il quale vengono designati afferma i loro rapporti con l'infezione reumatica.

Sappiamo che esiste una particolare forma di reumatismo, propria dell'età infantile e piuttosto rara a vedersi, nella quale la produzione dei noduli è così cospicua da costituire la caratteristica principale, caratteristica che si trova espressa nella denominazione della malattia stessa: « reumatismo nodoso ». Da notare infatti come si tratti quasi sempre di forme gravi di reumatismo articolare accompagnate in genere da complicazioni cardiache. In un lavoro recente Eckstein ne riporta tre casi da lui osservati nel 1928: nei primi due la malattia iniziò come un reumatismo articolare acuto complicato, dopo una quindicina di giorni, da endocardite reumatica. Verso la terza e, rispettivamente, la quarta settimana si manifestarono, con un rialzo termico, le formazioni nodulari che a varie *poussées* comparvero sulla fronte, sul cuoio capelluto, sui tendini delle regioni articolari.

L'esame istologico rivelò la nota costituzione anatomica; l'esame batteriologico di un nodo escisso diede risultato negativo. Da notare come nel secondo caso comparissero i segni di un blocco cardiaco parziale evidentemente dovuto alla presenza di un nodulo miocardico interessante il sistema di conduzione. Col regredire dei noduli nelle altre regioni anche i fenomeni aritmici si attenuarono. Dopo tre mesi circa dalla guarigione lo stesso bambino ammalò di corea. Nel terzo caso i fatti articolari reumatici, pur coesistendo sempre, furono meno imponenti e non si ebbero lesioni cardiache. Eckstein fa notare come per tutti e tre i bambini da lui osservati esistessero fattori ereditari reumatici e come tutti e tre i casi si presentassero nello stesso mese a breve distanza l'uno dall'altro, rilievo già fatto da altri autori come risulta dalla letteratura.

Anche all'infuori di questa speciale forma di reumatismo infantile in cui il nodulo reumatico acquista valore di sintoma predominante, noi vediamo ovunque implicitamente ammesso il rapporto fra infezione reumatica e nodulo reumatico come rapporto di causa ed effetto. Fra gli autori più recenti Gräff definisce il « Rheumatismus infectiosus », denominazione secondo lui preferibile a quella comune di poliartrite acuta, come una malattia da infezione il cui agente attacca elettivamente il tessuto connettivo lasso o compatto e vi determina una reazione riconoscibile istologicamente come specifica, reazione che avviene o in forma di noduli o in forma diffusa (Gräff, 1929).

Fahr, in base al caratteristico reperto del nodulo reumatico che egli chiama granuloma di Aschoff, propone di chiamare il reumatismo « granulomatosi reumatica » onde esprimere appunto nella indicazione la specialità morfologica della malattia. Ed insiste che soltanto il granuloma reumatico, ossia

il nodulo di Aschoff, permette di fare con sicurezza la diagnosi della malattia in questione.

Come si vede non si potrebbe essere più categorici nel dare al nodulo reumatico un valore strettamente specifico. Se per ciò che risulta dalla letteratura deve dunque concludersi per un significato univoco del nodulo reumatico, se tutti sono concordi nel considerarlo come un prodotto esclusivo del reumatismo, non altrettanto netta è invece la questione etiologica appunto perchè essa si ricollega necessariamente con l'etiologia dell'infezione reumatica per la quale, anche nelle linee generali, l'accordo è ben lungi dall'essere raggiunto. Si discute ancora se sia necessario un virus specifico, qualunque ne sia la natura precisa, per spiegare il quadro reumatico o se questo debba considerarsi come l'espressione di una determinata reazione del corpo: corrispondentemente, se si debba considerare il nodulo come il prodotto di un determinato microrganismo o come il prodotto di uno stato di reazione reumatico specifico dei tessuti. Da Wenibrand fu emessa una teoria anafilattica del reumatismo; egli pensava cioè che la poliartrite dovesse ritenersi come un fenomeno anafilattico originato dalla sensibilizzazione del corpo con proteine batteriche o con albumine decomposte del corpo stesso. Recentissimamente Klinge, in base a ricerche sperimentali orientate in questo senso, è venuto alla conclusione che non è indispensabile un determinato virus specifico per spiegare il quadro del reumatismo. Accenniamo pure a questo proposito l'ipotesi di Ali Krogius secondo la quale il rapporto di causalità fra reumatismo ed endocardite sarebbe invertito: in ogni caso l'endocardite precederebbe e porterebbe alla successiva affezione embolica delle varie articolazioni.

Fahr non condivide l'opinione di Klinge, confuta il valore dei suoi dati sperimentali obiettando che le alterazioni dei tessuti da lui provocate non sono essenzialmente uguali ai noduli reumatici: Aschoff ed Emmerich si sono espressi nello stesso senso (Vienna, *Giornata dei Patologi*, 1929). Sempre discutendo sulla etiologia del reumatismo e dei noduli, Fahr pone la questione se si debba o no considerare lo *streptococco viridans* come l'agente della poliartrite reumatica, secondo l'opinione di Reye e di altri. A sostegno di tale ipotesi starebbero le esperienze di questi ultimi tempi: Clawson e Bell hanno determinato collo *streptococco viridans* alterazioni nel cuore che, secondo le loro figure, corrispondono di fatto ai noduli di Aschoff. Ma tale esperienza non è esente da critiche riguardo al valore da attribuirle; poichè infatti le alterazioni in questione si manifestarono solo quando gli autori portarono nell'organismo la tossina del *viridans* in siero reumatico. Donde il dubbio che non sia stata la tossina bacterica, ma piuttosto il siero reumatico a produrre i noduli. Più significativi potrebbero essere i risultati riferiti da Leichtentritt che in due casi di reumatismo nodoso ha potuto coltivare dalle ossa lo *str. viridans;* tuttavia lo stesso autore prudentemente ritiene che come lo streptococco ha qualcosa a che fare con la scarlattina, così può avere qualcosa a che fare con la poliartrite. Tale opinione è pienamente condivisa da Fahr che pensa trattarsi di infezioni miste nelle quali lo *str. viridans* può avere anche una parte principale senza però essere il solo. Per discutere questa sua tesi l'autore porta il suo materiale di cinque anni riguardante il rapporto fra reumatismo e infezione da *viridans.* Sono 18 casi: di questi, 13 con endocardite, soltanto in 6 di questi 13 casi vi era reumatismo e rispettiva-

mente presenza di noduli. Negli altri 5 casi senza endocardite mancava ogni sintoma di reumatismo e non ci fu formazione di granuloma. Da notare che in uno dei casi nel quale l'endocardite non fu accompagnata da reumatismo si trovarono all'autopsia nel miocardio degli ascessolini e non già dei noduli reumatici.

Noi abbiamo voluto riportare schematicamente questi casi per poter fare a loro riguardo dei rilievi che interessano la questione sulla quale desideriamo intrattenerci. Vogliamo cioè far notare come anche qui il nodulo reumatico non appaia mai come un fenomeno isolato, disgiunto cioè da altre manifestazioni reumatiche, e come, rispettivamente, esso non figuri ogni volta che manca il reumatismo. Giudicando quindi in base ai casi riferiti da Fahr, volendo anche riconoscere allo *strept. viridans* la capacità di produrre con le sole sue tossine i noduli di Aschoff, si dovrebbe sempre concludere che tale capacità non si manifesta senza che le stesse tossine non abbiano contemporaneamente determinate delle lesioni articolari. Anche qui dunque il nodulo reumatico conserverebbe quel significato univoco, quel valore specifico che tutti concordemente gli conferiscono.

Il caso che riportiamo appare in contrasto con un'affermazione così decisa ed in tale contrasto risiede, secondo noi, l'interesse del caso stesso. Il fatto di avere osservato delle formazioni nodulari conformi ai noduli di Aschoff, senza che coesistesse o avesse preceduto una sindrome reumatica ci autorizza a riporre in discussione il valore del sintoma, se sia cioè sempre vero che il nodulo di Aschoff e specialmente il nodulo periarticolare fibroso sia l'espressione di un'infezione reumatica e di questa soltanto, o non si debba piuttosto fare qualche riserva su tale specificità. Se l'assioma espresso da Fahr e sopra riportato non soffrisse veramente eccezioni, noi avremmo dovuto per la sola presenza dei noduli. all'infuori di ogni manifestazione artritica e dinanzi ad un quadro morboso tipico di endocardite maligna a decorso prolungato, porre senz'altro la diagnosi di infezione reumatica.

Si potrebbe obbiettare, è vero, che la mancanza di un reperto istologico non ci autorizza ad identificare i noduli da noi osservati con quelli di Aschoff. Certo noi stessi non avremmo trascurata una conferma così importante e di sì grande interesse se particolari circostanze di ambiente non ci avessero persuasi a rinunziare all'esame. Ma d'altra parte i caratteri macroscopici da noi rilevati sono così simili a quelli descritti dai vari autori e da noi pure personalmente osservati in casi di reumatismo, le modalità di comparsa così identiche e così suggestiva la sede esclusivamente periarticolare e simmetrica che non sapremmo davvero interpretare altrimenti i noduli in questione. Nessuna delle tante manifestazioni periferiche e superficiali osservate nell'endocardite lenta può, nel caso speciale, mettersi in discussione così profondamente differiscono tali manifestazioni dai noduli del nostro caso e pei caratteri intrinseci e pel comportamento.

Intendiamo escludere in ispecie un'eruzione peculiare dell'endocardite a forma prolungata, eruzione descritta da Osler e consistente in piccole nodosità eritematose, effimere, dolenti che compaiono a gettate di 4-5 elementi per volta preferibilmente in corrispondenza dei polpastrelli delle dita e scompaiono in due o tre giorni. Vaquez, pur affermando di non averle osservate spesso, insiste sopra i precisi caratteri che tali manifestazioni presentano costantemente, in ogni caso. Ci sembra superfluo far rilevare come la sede

elettiva, la dolorabilità e la fugacità di questa eruzione seguino delle differenze radicali fra essa e i noduli di cui discutiamo. D'altra parte, la durata della malattia e l'assiduità con la quale ne fu seguito l'intero decorso ci hanno consentito di basare il nostro convincimento, che si tratti cioè dei noduli di Aschoff, sopra una lunga e minuziosa osservazione.

Ancor più ozioso sarebbe discutere sulla diagnosi da noi emessa di «endocardite lenta», diagnosi che si impone alla semplice lettura della storia clinica. Nè ci sembra che il non essere riusciti a dimostrare nel sangue la presenza dello *strept. viridans* possa infirmare la nostra ipotesi di una sepsi con localizzazione endocarditica dovuta proprio a tal germe. Troppo spesso succede che le emoculture, anche nei casi più tipici, rimangano sterili e troppo dimostrata è ormai la importanza dello *strept. viridans* come fattore etiologico delle endocarditi a decorso prolungato perchè una simile obbiezione possa aver valore specie quando, come nel nostro caso, si sia isolato il germe dalla lesione che ha evidentemente originata la successiva sindrome morbosa. Ammesso lo *strept. viridans* come agente patogeno dell'infezione, si potrebbe, per difendere il valore specifico del nodulo di Aschoff e basandosi su quanto è stato affermato circa i possibili rapporti di questo germe con la poliartrite reumatica, emettere l'ipotesi che sia stato il nostro un caso di reumautismo da *viridans* in cui i noduli rappresentano l'elemento reumatico prevalente. Ora, senza volere entrare in merito riguardo alla responsabilità che il *viridans* può assumere nel reumatismo, ci sembrerebbe contrario ad ogni buon senso clinico affermare l'esistenza di una data malattia allorchè facciano difetto nel quadro morboso i sintomi fondamentali. Inoltre abbiamo riportato più sopra alcuni casi di reumatismo nodoso per ricordare appunto come anche in questa forma nella quale il nodulo reumatico rappresenta la caratteristica essenziale non manchino mai, a completare la sindrome, localizzazioni artritiche multiple.

E' forse possibile interpretare in tal senso, ossia come manifestazioni di un reumatismo articolare acuto, i fatti flogistici che si presentarono nelle regioni dorsali dei piedi nei primi giorni di malattia? L'esame obbiettivo deponeva nettamente per una tendo-sinovite lieve degli estensori, le regioni articolari erano perfettamente indenni, il tutto scomparve in meno di 48 ore senza che fenomeni analoghi, come suole avvenire nella poliartrite, si manifestassero altrove. Tale episodio ci sembrò allora, senza esitazioni, una prima, fugace localizzazione della setticemia già in atto e ci domandammo se il richiamo dei germi proprio in quelle regioni e così simmetricamente non potesse avere un qualche rapporto con la lieve traumatizzazione che queste stesse regioni avevano subìto in seguito alla ginnastica eccessiva, ai salti ripetuti che il bambino, come la famiglia insistentemente ci disse, aveva fatto qualche giorno prima.

Concludendo, crediamo di potere affermare che noduli perfettamente simili per i loro caratteri obbiettivi ai noduli di Aschoff possono, sia pure eccezionalmente, manifestarsi in malattia diversa dal reumatismo e che perciò non è sempre lecito, come si è asserito, basare sulla loro presenza una diagnosi unica ed indiscutibile. Ciò per il valore clinico del sintoma in questione.

Se si volesse poi approfondire il significato del dato di fatto che abbiamo osservato, tentare di rendersi conto del perchè di questo eccezionale

comportamento, si potrebbe ricercare se esistessero nel nostro malato dei fattori speciali capaci di predisporre i suoi tessuti ad una reazione così singolare pur nel corso di una malattia infettiva diversa dal reumatismo; qualcosa insomma da poter riportare a ciò che gli antichi autori definivano «diatesi reumatica». La questione ci viene suggerita dall'anamnesi del piccolo infermo dalla quale risulta un « eritema nodoso » sofferto circa cinque mesi prima che iniziasse la sepsi endocarditica. Purtroppo si tratta anche qui di un'affezione sulla cui natura i pareri sono ancora assai disparati. Se si potesse affermare senz'altro che l'eritema nodoso è una forma particolare dell'affezione reumatica comune nell'età infantile come molti sostengono, saremmo forse autorizzati ad ammettere nel nostro malato un « habitus » reumatico e potremmo allora domandarci se e quanto una costituzione simile abbia agito nel predisporre i tessuti alla formazione dei noduli di Aschoff sotto l'influenza di un germe come lo *strept. viridans*. Particolare quest'ultimo non privo d'importanza per ciò che ricerche sperimentali sembrano aver dimostrato circa la sua capacità alla produzione dei noduli.

Ma problemi di questo genere sono troppo complessi perchè si possa pretendere di affrontarne la soluzione in un lavoro come questo.

RIASSUNTO.

Un caso di endocardite lenta stabilitasi in seguito ad una « pulpitis » da *Streptococcus viridans*. Circa otto mesi di malattia caratterizzati da febbre modicissima, salvo brevi periodi di esacerbazione, da anemia progressiva, da scarsi fenomeni embolici di poco momento, dalla comparsa di noduli fibrosi periarticolari senza concomitanti manifestazioni reumatiche.

Descrizione della struttura istologica dei noduli in generale: loro identificazione, secondo gli autori più moderni, coi noduli di Aschoff. Rapporti fra nodulo fibroso e reumatismo. Breve discussione sulla specificità del nodulo come sintoma clinico: se debba, cioè, sempre, in ogni caso, considerarsi come l'esponente e il risultato di una infezione reumatica o non possa anche, eccezionalmente, comparire, come nel nostro caso, in malattia diversa. Importanza dello *Streptococcus viridans* nel reumatismo e nella formazione dei noduli fibrosi. Ipotesi sulla interpretazione che potrebbe darsi, nel caso speciale, alla presenza del nodulo fibroso.

BIBLIOGRAFIA.

S. Gräff. *Pathologische Anatomie und Histologie des « Rheumatismus infectiosus »* Rheuma probleme, 1929.

A. Eckstein. *Die rheumatischen Erkrankenngen im Kindesalter*. Ibid., Leipzig, 1928.

S. J. Thannhauser. *Differential diagnose zwischen gicht und chronischen rheumatischen Affektionen*. Ibid., 1929.

R. Stahl. *Endocarditis lenta*. Ergebnisse, 1924.

Th. Fahr. *Beiträg zur Frage der Rheumatischen Granulomatose*. Klinische Wochenschrift, 1929.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. Ascoli, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1° Agosto 1930 Num. 8

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - A. Pozzi: *La reazione di Henry nella malaria.* — II. - A. Allodi e G. Palomba: *Valore clinico della ricerca delle lipasi atoxil e chinino-resistenti, e studi delle stesse sotto determinate condizioni.* — III. - A. Fabris: *Edema polmonare acuto da chinino in soggetto intollerante.* — IV. - M. Faberi: *Osservazione clinica e considerazioni sopra un nuovo caso di morbo di Still.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

La reazione di Henry nella malaria

per il dott. Arnaldo Pozzi, assistente.

La ricerca dei parassiti malarici nel sangue non sempre riesce positiva, chè anzi spesso la diagnosi clinica di malaria può venire a mancare di tale importante conferma etiologica.

In realtà ciò si verifica nei casi di malaria cronica, ma anche nei primitivi la ricerca del parassita malarico può riuscire negativa, sia che l'esame del sangue non venga eseguito al momento del brivido (momento più favorevole), sia che il trattamento chininico abbia fatto scomparire i parassiti dalla circolazione generale.

Da lunga data perciò gli studiosi hanno cercato di corroborare la diagnosi clinica di malaria con altre prove di laboratorio, ricercando nel siero dei malarici una reazione, un qualche segno caratteristico dell'infezione palustre, ma i risultati sono stati quasi sempre negativi.

Lomonaco e Panichi, ad es. tentarono di agglutinare le emazie dei malarici o d'individui sani con siero malarico diluito a 1/5, Abrami e Senevet studiarono il fenomeno della schizontolisi, Carnot l'azione sugli schizonti del siero, dei leucociti, degli estratti splenici, ma nessuna di queste ricerche fu seguita da alcuna applicazione diagnostica pratica.

Nè migliori risultati ebbero i tentativi di applicazione alla malaria della reazione di Bordet-Gengou, nonostante i numerosissimi lavori eseguiti ed i vari antigeni adoperati.

De Blasi provò come antigene la polvere di sangue ricco in parassiti, Henry adoperò un antigene preparato con la milza di malati morti di perniciosa, Thomson si servì di un antigene fatto con colture di 24-28 h., la-

vate e centrifugate, il cui precipitato contenente leucociti, parassiti, emazie prive di emoglobina, veniva trattato con soda 10/N e poi neutralizzato con HCL, Horovith Wlassova utilizzò come antigene placente di partorienti malariche, ricche in parassiti, dopo essere state macerate.

Gasparrini, con l'antigene di De Blasi, ottenne risultati positivi nella malaria latente, mentre se il prelevamento di sangue era fatto durante l'accesso o dopo, le reazioni divenivano negative; infine Savtchenko e Boronoff adoperando come antigene il fegato di malarici, ottennero per primi risultati che meritavano di essere presi in considerazione. Tali autori anzi, riuscirono anche a mettere in evidenza una specificità sierologica fra terzana benigna e terzana maligna e pure una specificità fra portatori di forme schizontiche e fra gametiferi, nel senso che l'antigene preparato con fegato di portatore di anellini reagisce solo con il siero di sangue di un portatore di forme schizontiche e viceversa l'antigene preparato con fegato di portatore di gameti reagisce soltanto con il siero di sangue di un gametifero.

Tale era lo stato delle ricerche sulla serologia nella malaria allorchè Henry nel 1927 al Congresso per il Progresso delle Scienze a Costantina faceva la sua prima comunicazione su di una nuova reazione serologica specifica per la malaria e l'anno dopo, in un articolo apparso nel n. 25 del « Paris Médical », ne indicava la tecnica ed i risultati ottenuti.

Il principio teorico dal quale Henry è partito per la sua reazione di flocculazione è il seguente: quando un antigene, venuto dall'esterno penetra nell'organismo, questo reagisce formando degli anticorpi. Henry chiama gli antigeni provenienti dall'esterno esoantigeni. A lato di questi però esistono altri anticorpi, provocati dalla presenza di un antigene prodotto dall'organismo stesso (endoantigene) sotto l'influenza di un agente morbigeno.

Questi *endoantigeni* o *endogeni* possono dar luogo ad anticorpi speciali, gli *antiendogeni*.

Nel cadavere tutte le lesioni dell'infezione malarica sono subordinate, come hanno dimostrato Kelsch e Kiener, all'accumulo nell'organismo di due pigmenti: il pigmento ocraceo, contenente molto ferro, ed il pigmento melanico.

Ora secondo Henry questi pigmenti possono essere dei veri endogeni e quindi dar luogo alla formazione di un antiendogene. La combinazione dell'endogene e dell'antiendogene s'individuerebbe sotto l'apparenza di una flocculazione.

Per poter constatare il potere flocculante dei sieri malarici, in presenza di tali pigmenti, occorre porli a loro contatto, ma essendo ciò praticamente impossibile, Henry è ricorso a pigmenti omologhi o da lui creduti omologhi: la melanina coroidea e i sali organici di ferro.

La reazione di Henry quindi è costituita dalla melanoflocculazione e dalla ferroflocculazione.

Come antigene melanico, Henry utilizza un estratto della coroide di occhio di bue, che prepara nel seguente modo: presi degli occhi di bue, uccisi nella giornata, si aprono, si toglie il cristallino, si raccolgono i liquidi gelatinosi tinti di nero e quindi si raschia la coroide per ottenere altra melanina. A questo magma gelatinoso, si aggiunge a poco a poco due volte il suo volume di acqua distillata, scuotendo energicamente. Si lascia riposare il tutto per 24 h, poi si raccoglie l'emulsione omogenea e si addiziona di formolo a 1/200. La sospensione colloidale va conservata in ghiaccio, per essere utilizzata dopo diluita.

Per l'antigene ferrico Henry, dopo aver messo a contatto sieri malarici con diverse sostanze medicamentose a base di ferro (ferro colloidale, sali organici di ferro: cacodilati, metilarsinati, peptonati) ha potuto ottenere buoni risultati solamente utilizzando la soluzione di Metharfer Bouty.

TECNICA DELLA REAZIONE.

A) *Melanoflocculazione.* Al momento della reazione si diluisce l'emulsione omogenea, mantenuta in ghiacciaia, fino ad una leggera opacità (generalmente 1/12).

Da questa sospensione chiara (diluizione A) si fa una nuova diluizione a 1/2 (diluizione B) e contemporaneamente si fa una diluizione A' in soluzione salina al 3,5 ‰ della stessa opacità della diluizione A.

I tubi quindi per la reazione sono così disposti:

	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.
Siero	0,2	0, 2	0,3	0,2	0,2	0,2
Melanina, dil. A'	1					
Melanina, dil. B		1				
Melanina, dil. B			0,9			
Acqua distillata				1		
Melanina, dil. A'					1	
Soluzione salina 3,5 ‰ . . .						1

Si fanno quindi tre controlli:

I. 1 cmc. melanina dil. A + 0.2 cmc. di soluz. fisiologica.
II. 1 cmc. melanina dil. B + 0.2 cmc. di soluz. fisiologica.
III. 1 cmc. melanina dil. A'+ 0.2 cmc. di soluz. fisiologica.

Dopo essere stati bene agitati, i tubi si pongono in termostato a 37° per 2 ³/₄ h. e 15 m'. alla temperatura della stanza. Prima della lettura si agitano nuovamente.

B) *Ferroflocculazione.* La soluzione di Metharfer Bouty al 2 % conservata in ghiacciaia, è diluita a 1/6 e a 1/12 in acqua distillata, ciò che dà soluzioni a 1/300 e a 1/600. (Se si dispone di fiale sterili di Metharfer Bouty al 5 %, si deve fare allora una diluizione a 1/15 (1/300) e quindi diluire a metà (1/600).

Per molti sieri, potrebbe essere sufficiente la reazione con le soluzioni in acqua distillata, ma poichè vi sono sieri malarici che flocculano anche con l'acqua distillata, è bene fare pure la reazione con soluzioni leggermente saline.

La reazione quindi va così disposta:

	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.
Siero	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metharfer Bouty a 1/300 in acqua distillata	1				
Meth. Bout. a 1/600 in ac. d.		1			
Acqua distillata			1		
Meth. Bout. in sol. sal. 2 ‰				1	
Soluz. salina 2 ‰					1

Si può fare un controllo comune aggiungendo ad 1 cmc. di Metharfer (salata o non) 0.2 cmc. di soluzione fisiologica per sostituire il siero.

I tubi, dopo agitati, si mettono in termostato a 37° per 1 ½ h. e poi si lasciano 1/2 h. alla temperatura del Laboratorio. Prima di osservarli, i tubi vanno capovolti lentamente due volte per allontanare la sedimentazione.

Nella lettura non bisogna tener conto che delle reazioni nette, scartando le dubbie e le tardive. Se vi è flocculazione nel controllo siero acqua distillata, tener conto solo della reazione in soluzione salina. Non confondere sedimentazioni e flocculazione. La melanina è qualche cosa di pesante, ed alcuni sieri favoriscono la sedimentazione, che però la piccola manovra di capovolgimento sopprime, conservando la flocculazione vera.

Henry in seguito ha applicato il metodo delle misure fotometriche, adoperando l'apparecchio di Vernes, Bricq et Jvon, che misura la modificabilità dei sieri sottoposti all'azione di una sostanza capace di modificare lo stato colloidale, a mezzo delle variazioni della densità ottica.

Per i dettagli di tecnica e per il metodo della determinazione della densità ottica (DO) rimandiamo alle comunicazioni fatte da Henry alla Soc. de Biologie il 25 maggio 1929.

Henry raccomanda che la reazione sia fatta sempre in soggetti a digiuno e dopo 18-24 h. da che è stato fatto il prelevamento del sangue. I sieri debbono perciò essere chiari, freschi, non riscaldati. I primi risultati esposti da Henry, dopo aver praticata la reazione su 427 sieri, dei quali 211 non malarici e 216 malarici, sia acuti che cronici, furono i seguenti:

la reazione è negativa durante gli accessi febbrili, specie se vi sono molti parassiti in circolo;

la reazione è costantemente positiva nell'intervallo degli accessi e quando il parassita è assente dal sangue;

la reazione è negativa nei sieri non malarici, ad eccezione di qualche siero fortemente emolitico.

Tali importanti risultati indussero vari autori ad iniziare subito ricerche sistematiche di controllo, ma l'insieme di esse confermò che la reazione di Henry era suscettibile di rendere veramente grandi servigi alla clinica della malaria.

Lebourdelles e Liegeois infatti, esaminando 400 sieri, dei quali 200 di malarici e 200 di malati con affezioni diverse, trovarono la melanoflocculazione costantemente positiva sia nella malaria in atto, all'infuori degli accessi, sia nella malaria cronica, con splenomegalia, senza parassiti in circolo e la ferroflocculazione positiva nel 68 % nella malaria in atto, nel 55 % nella malaria cronica.

Nei sieri non malarici sia la melanoflocculazione che la ferroflocculazione risultarono sempre negative, compreso un caso di leucemia mieloide.

Adida ha avuto risultati anche migliori, poichè ha trovato entrambi le flocculazioni positive nel 100 % nei malarici in atto, nell'80 % nei malarici cronici e sempre negative nei sieri non malarici.

Chabrelie esaminando 108 sieri, dei quali 61 malarici, ha ottenuto risultati che sottostavano alle leggi enunciate da Henry; oltre a ciò ha seguito il comportamento della reazione in 6 paralitici progressivi malarizzati ed ha potuto vedere che essa comincia ad essere positiva dopo il 7°-8° accesso.

Sabatucci infine, mentre era al termine di alcune sue ricerche sulle varie reazioni di flocculazione nella malaria, venuto a conoscenza della reazione di Henry, ha praticato la sola ferroflocculazione in pochissimi casi ed ha potuto vedere che pur non essendo essa costantemente negativa quando esistono parassiti in circolo, tuttavia la reazione è abbastanza specifica.

Successivamente Henry ha utilizzato l'albuminato di ferro come antigene nella ferroflocculazione ed ha potuto vedere che i risultati sono spesso superiori a quelli con il metharfer, poichè la reazione è più precoce, persiste più a lungo, ma sopratutto sovente è positiva anche in periodo febbrile.

Oltre a ciò, la misurazione fotometrica, dà cifre più elevate di quelle fornite dal metharfer e quindi offre il vantaggio di lasciar meglio apparire in alcuni casi la superflocculazione di certi sieri in acqua distillata, fenomeno importante, perchè annulla la reazione in acqua distillata e rende solo valutabile la reazione in acqua salina a un tasso conveniente.

L'antigene con l'albuminato di ferro si prepara nel seguente modo: 1 gr. di alb. di Fe. Merk si versa in un pallone di vetro di 500 cmc., contenente acqua distillata, si scalda a bagno maria, agitando di tanto in tanto. Generalmente in 25 minuti, le pallottoline di ferro si sciolgono, si completa allora fino a 500 cmc. dopo raffreddamento, infine. se vi è bisogno, si filtra. Questa soluzione a 1/600 è ripartita in fialette di vetro, sterilizzate all'autoclave, 3 giorni consecutivi per 3/4 h. al vapore fluente; la soluzione diviene allora leggermente torbida, d'aspetto un po' colloidale. Le fialette debbono essere agitate di tanto in tanto.

Henry pertanto ha proposto una reazione combinata, eseguita cioè con i due antigeni, Metharfer e albuminato di Fe, la cui tecnica è la seguente:

Si utilizza, per semplificare, una sola dose di Metharfer a 1/450 (tasso intermediario fra quelli adoperati per la reazione al solo Metharfer, mentre per l'albuminato di Fe, si fanno due soluzioni a 1/4800 e a 1/6000, diluendo la soluzione madre, contenuta nelle fialette, 1/8 e 1/10.

I tubi sono quindi così disposti:

	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.
Siero	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0 2
Metharfer in acqua dist. 1/450	1					
Album. di Fe. a 1/4800 . . .		1				
Album. di Fe. a 1/1600 . . .			1			
Acqua distillata				1		
Album. di Ferro in sol. salina 1/1000 (*)					1	
Soluz. salina 1/1000						1

I tubi sono posti quindi in termostato a 37° per 1 $^1/_2$ h., si lasciano poi 1/2 h. alla temperatura dell'ambiente, quindi si fa la lettura. Per i sieri posi-

(*) La soluzione di Albuminato di Fe. in sol. salina a 1/1000 si ottiene addizionando alla soluzione madre 1/1200 il suo volume di sol. salina al 2/1000 (soluzione 1/2400). Questa nuova diluizione è addizionata del suo volume di soluzione salina a 1/1000.

tivi, il precipitato nei tubi del Metharfer è a grumi abbastanza voluminosi, nei tubi all'albuminato è a grumi più fini.

Scartare come non specifiche le semplici opacità, le reazioni dubbie o tardive.

Fin dai primi lavori di Henry, ci poponemmo anche noi di verificare il valore clinico della reazione da lui proposta, ma solo durante la passata stagione estivo-autunnale, potemmo iniziare e condurre a termine le nostre ricerche che sono state eseguite su 160 sieri, dei quali 45 di individui sani o con affezioni diverse e 115 di malarici, sia acuti che cronici.

L'antigene melanico da noi adoperato ci è stato, unitamente all'Albuminato di Fe, gentilmente fornito dal dott. Henry, al quale in un primo tempo ci rivolgemmo per avere alcuni dettagli di tecnica. Prendiamo qui occasione per rinnovargli i nostri sentiti ringraziamenti.

Tanto la melanoflocculazione che la ferroflocculazione combinata, sono state da noi eseguite tenendo presente la tecnica e tutti gli accorgimenti suggeriti da Henry nelle varie comunicazioni fatte alla Société de Biologie dopo quella del Congresso di Costantina, solo abbiamo eseguito sempre ed esclusivamente la lettura macroscopica ad occhio nudo o all'agglutinoscopio.

I risultati da noi ottenuti sono riportati nelle Tabelle che seguono.

Tab. I. — Malarici cronici.

		Splenomeg.	Es. sangue	Temp.	Mel.	Fer.
1	S. Giovanni	++	—	36°,5	+	+
2	M. Antonia	+++	—	36°	+	+
3	S. Vittoria	+	—	36°,6	+	+
4	F. Carlo	++ Anemia grave	—	36°,5	+	+
5	P. Vittorio	+	Numerosi gam. di pl. vivax	36°,8	+	+
6	G. Alfredo	++	—	36°,4	+	+
7	De S. Franc.	++ Gravida 7° mese	—	36°,7	+	+
8	Q. Rodolfo	+++	—	36°	+	+
9	A. Lia	++	—	36°,5	+	+
10	V. Antonio	+++	—	36°,1	+	+
11	G. Benven	+	—	36°,7	+	+
12	V. Dante	++	Scarse sem.	36°,4	+	+
13	A. Maria	+	—	36°,5	+	+
14	C. Saverio	+++	—	36°	+	+
15	D. Alessan.	++	—	36°,6	+	+

TABELLA II. — MALARICI RECIDIVANTI.

	Malarici recidivanti	Esame sangue - Osservazioni	Temp.	Mel.	Fer.
1	P. Vincenzo	T. maligna; scarse semilune	37°	—	—
2	P. Ernesto	T. benigna; anellini e gameti numerosi; apir. da 4 giorni	36°	+	—
3	M. Adolfo	T. benigna; f. ameboidi e anellini; int. accessi	36°	+	+
4	D'A. Nicola	T. benigna; gameti e forme ameloidi	36°,3	+	+
5	R. Luigi	T. benigna; gameti e forme ameloidi; apiressia; chinizzato da 15 giorni	36°	—	—
6	B. Nello	T. maligna; numerosi anellini	37°	+	+
7	R. Salvatore	T. benigna; non parassiti; chininizzato da 20 giorni	36°,2	+	+
8	S. Ottavio	T. maligna; numerosi anellini; chininizzato da 18 giorni	36°	+	+
9	F. Alberto	T. maligna; rari anellini	38°	—	—
10	T. Antonio	T. maligna; numerosi anellini	37°,5	—	—
11	B. Jole	T. benigna; non parassiti; gravida 5° mese	36°,7	+	+
12	D'A. Angelo	T. maligna; scarsi anellini	36°	+	+
13	C. Filippo	T. maligna; scarsi anellini; int. accessi	36°	—	—
14	R. Santino	T. maligna; numerosi anellini	38°,4	+	—
15	G. Antonio	T. maligna; numerose semilune; scarsi anellini	36°,5	+	+
16	T. Domenica	T. maligna; scarsi anellini; numerosissime semilune; chininizzato da 1 mese	36°,4	+	+
17	F. Carlo	T. maligna; numerosi anellini e semilune	37°,5	—	—
18	B. Quinto	Quartana; anellini e forme ameboidi	40°	—	—
19	O. Feliciano	T. maligna; anellini e scarse semilune	41°	+	+
20	B. Alberto	T. maligna; numerosi anellini; int. accessi	36°	+	+
21	G. Lisa	T. maligna; rari anellini	36°	+	+
22	M. Spartaco	T. benigna; gameti numerosi	36°,5	+	+

Segue: TABELLA II.

	Malarici recidivanti	Esame sangue - Osservazioni	Temp.	Mel.	Fer.
23	G. Guido	T. benigna; anellini e gameti	36°,8	+	+
24	P. Enrico	T. maligna; anellini e semilune	37°,5	—	—
25	L. Maria	T. maligna; numerosi anellini	38°	—	—
26	M. Salvatore	T. maligna; qualche anellino, abbondanti semilune	36°	+	+
27	D'A. Francesco	T. maligna; rarissimi anellini	36°	+	+
28	P. Iolanda	T. maligna; numerosi anellini	39°	—	—
29	P. Anna	T. benigna; anellini e semilune	36°,9	+	+
30	A. Francesco	T. maligna; scarsi anellini	37°,2	—	—
31	Di C. Alessandro	T. maligna; anellini e semilune abbondanti	38°	+	+
32	P. Giovanni	T. maligna; anellini e semilune	36°	+	+
33	V. Pietro	T. maligna; scarse semilune	37°,5	—	—
34	D. Teresa	T. benigna; anellini e gameti; apiressia da 8 giorni; chininizzata da 15 giorni	36°	+	+
35	A. Mario	T. benigna; forme ameboidi e anellini; int. accessi	36°,2	+	+
36	S. Riccardo	T. maligna; numerosi anellini	38°	—	—
37	N. Dante	T. benigna; gameti e forme ameboidi; apiressia da 5 giorni	36°,3	+	+
38	B. Giorgio	T. maligna; rari anellini; abbondanti semilune; chinizzato da 6 giorni	36°,5	+	+
39	N. Bernardino	T. maligna; qualche anellino; scarse semilune	36°,4	+	+
40	L. Romeo	T. benigna; gameti numerosi; apiressia da 10 giorni; chinizzato da 12 giorni	36°,8	+	+
41	B. Saverio	T. benigna; non parassiti; chinizz. da 15 giorni	36°,5	+	+
42	M. Pietro	T. benigna; numerosi forme ameloidi	36°,1	+	+
43	A. Tommaso	T. maligna; scarsi anellini	37°,8	—	—
44	P. Lina	T. benigna; anellini e forme ameloidi	39°	—	—

Segue: TABELLA II.

	MALARICI RECIDIVANTI	Esame sangue - Osservazioni	Temp.	Mel.	Fer.
45	A. Dario	T. maligna; scarsi anellini; semilune numerose	36°	+	+
46	A. Giovanni	T. maligna; scarsi anellini e semilune	36°,4	+	+
47	D. Tommasi	T. maligna; scarse semilune; chinizzato da 1 mese	36°,2	+	+
48	F. Cesare	T. maligna; rarissime semilune; apiressia da 8 giorni	36°,8	+	+
49	A. Bruno	T. maligna; rarissimi anellini; int. accessi	36°,5	+	+
50	M. Luciano	T. maligna; numerosi anellini	38°	—	—
51	A. Paola	T. maligna; anellini e semilune	36°,3	+	+
52	S. Mercedes	T. maligna; qualche anellino; abbondanti semilune	36°	+	+
53	C. Francesco	T. maligna; rarissimi anellini	36°,4	+	+
54	L. Ugo	T. maligna; anellini e semilune	36°,9	+	+
55	L. Giancarlo	T. maligna; rari anellini; intervallo accessi	36°	+	+
56	F. Armando	T. benigna; scarsi anellini	37°,4	—	—
57	T. Simone	T. benigna; anellini e gameti	36°,8	+	+
58	L. Giacomo	T. benigna; numerosissimi gameti e forme ameloidi	36°,5	+	+
59	B. Pasquale	T. maligna; numerosi anellini	39°	—	—
60	D. Giuseppe	T. maligna; scarse semilune; apiressia da 6 giorni	36°,6	+	+
61	A. Giuseppe	Quartana; anellini e gameti	39°	—	—
62	P. Emanuele	T. benigna; anellini numerosi	38°,5	—	—
63	F. Gino	T. benigna; gameti e forme ameloidi	36°,8	+	+
64	M. Edmondo	T. maligna; scarsi anellini e semilune	36°,9	+	+
65	M. Ugo	T. maligna; numerosi anellini	37°,8	—	—
66	S. Armando	T. benigna; scarsi gameti	36°,2	+	+
67	C. Angelino	T. maligna; semilune e anellini; int. accessi	36°,8	+	+

Segue: TABELLA II.

	Malarici recidivanti	Esame sangue - Osservazioni	Temp.	Mel.	Fer.
68	F. Alfredo	T. maligna; scarsi anellini	37°,7	—	—
69	D. Alessandro	T. benigna; anellini e gameti; int. accessi	36°,7	+	+
70	B. Enrico	T. maligna; abbondanti semilune	36°,5	+	+
71	G. Fernando	T. benigna; gameti scarsi	36°,3	+	+
72	P. Oreste	T. benigna; numerosi gameti	36°,2	+	+
73	L. Guido	T. maligna; anellini e semilune	38°,4	—	—
74	B. Adolfo	T. benigna; rari anellini	37°,3	—	—
75	R. Carlo	T. benigna; anellini e gameti; int. accessi	36°,4	+	+
76	C. Cesare	T. maligna; non parassiti; chinizzato da 12 giorni	36°,5	+	+
77	S. Gildo	T. benigna; gameti e forme ameboidi	36°,2	+	+
78	M. Giulio	T. benigna; rarissimi anellini	37°,8	—	—
79	D. Lucio	T. benigna; gameti numerosi; int. accessi	36°,1	+	+
80	B. Bernardo	T. maligna; rare semilune; apiressia da 5 giorni	36°,6	+	+

TABELLA III. — MALARICI PRIMITIVI.

		Esame sangue - Osservazioni	Temp.	M l.	Fer.
1	P. Filomena	T. maligna; non parassiti	36°	—	—
2	B. Giovanni	T. benigna; numerosi gameti; apiressia da 8 giorni	36°,2	+	—
3	C. Emilio	T. benigna; gameti e anellini; int. accessi	36°,4	+	—
4	B. Carlo	T. benigna; scarsi anellini	36°,8	+	—
5	F. Raffaele	T. maligna; non parassiti	36°	+	+
6	C. Marino	T. benigna; non parassiti; int. accessi	36°,5	+	+
7	M. Orfeo	T. maligna; apiressia da 4 giorni; non parassiti	36°	+	+
8	V. Michele	T. benigna; non parassiti; apiressia da 6 giorni	36°,3	+	+
9	F. Vincenzo	T. benigna; non parassiti; apiressia da 5 giorni	36°,7	+	—
10	P. Pasquale	T. benigna; numerose forme ameboidi e anellini	36°	+	—
11	P. Mario	T. benigna; non parassiti; apiressia da 3 giorni	36°,4	+	+
12	L. Giuseppina	T. maligna; anellini numerosi	36°,5	+	+
13	C. Giulia	T. maligna; anellini e semilune	38°,5	—	—
14	R. Orsolina	T. benigna; non parassiti	37°,5	+	+
15	G. Valeria	T. benigna; forme ameboidi e gameti; int. accessi	36°,8	+	+
16	P. Andrea	T. maligna; non parassiti	36°,7	+	—
17	S. Fausto	Malaria mista; anellini di p. vivax e praecox	38°	+	—
18	M. Gina	T. maligna; anellini e semilune	37°,8	—	—
19	M. Giulio	T. maligna; anellini scarsi; int. accessi	36°,7	—	—
20	L. Gastone	T. benigna; non parassiti; int. accessi	36°,3	+	+

TAB. IV — MALATI CON AFFEZIONI DIVERSE.

	Diagnosi	Mel.	Fer.
1	Cirrosi epatica	—	—
2	Reumatismo articolare acuto	—	—
3	Dissenteria amebica	—	—
4	Anemia a tipo secondario	—	—
5	Peritonite tbc.	—	—
6	Tabe dorsale	—	—
7	Paralisi progressiva	—	—
8	Tifo addominale	—	—
9	Ittero infettivo	—	—
10	Cancro fegato. Splenomegalia	—	—
11	Colecistite calcolosa	—	—
12	Aneurisma aorta	—	—
13	Vizio composto mitralico	—	—
14	Epitelioma gastrico	—	—
15	Endocardite maligna	—	—
16	Tbc. polmonare	—	—
17	Asma bronchiale	—	—
18	Gotta cronica	—	—
19	Polisierosite	—	—
20	Enfisema polmonare	—	—
21	Polineurite	—	—
22	Insufficienza aortica. Lues	—	—
23	Ulcera gastrica	—	—
24	Enterocolite	—	—
25	Pleurite essudativa	—	—

In 20 soggetti completamente normali, la reazione risultò costantemente negativa.

Passando ora ad una disamina particolare dei dati su esposti, si ha:

Nel primo gruppo (malarici cronici con reperto parassitario negativo, apiressia, ma notevole splenomegalia e stato anemico più o meno grave) tanto la melanoflocculazione che la ferroflocculazione sono state positive nel 100 % dei casi.

Nel secondo gruppo (malarici recidivanti con reperto parassitario positivo) praticando entrambi le flocculazioni in periodo di apiressia, durante l'attacco o nell'intervallo degli accessi febbrili. i risultati sono diversi a seconda del momento in cui le reazioni sono eseguite.

Infatti:

	Mel. + Ferr. +	Mel. — Ferr. —	Mel. + Ferr. —	Mel. — Ferr. +	Totale
Intervallo attacchi febbrili	9	1			10
Periodo febbrile	3	23	1		27
Periodo apiressia	41	1	1		43
					80

La reazione cioè, sia nel periodo di apiressia che nell'intervallo degli accessi risulta positiva con una percentuale rispettivamente del 95 % e dell'85 %, e questo anche con presenza di parassiti in circolo, differentemente a quanto aveva notato Henry, mentre durante il periodo febbrile la reazione appare negativa nel 90 %.

Nel terzo gruppo (malarici primitivi dichiarati tali per i dati anamnestici e per la curva febbrile, ma con reperto parassitario il più spesso negativo al momento dell'esame) le percentuali sono di gran lunga inferiori alle precedenti.

	Mel. + Ferr. +	Mel. — Ferr. —	Mel. + Ferr. —	Mel. — Ferr. +	Totale
Intervallo attacchi febbrili	2	1	1		4
Periodo febbrile	1	2	1		4
Periodo apiressia	6	1	5		12
					20

Ad esse però va dato un valore relativo, poichè nei malarici primitivi come indicato da Henry e come controllato da Chabrelie nei paralitici malarizzati, la reazione corrisponde solo dopo il 7°-8° accesso febbrile, mentre nei nostri casi non sempre fu facile stabilire ciò con esattezza.

Ad ogni modo la melanoflocculazione appare più sensibile della ferroflocculazione.

Nei soggetti normali e nei malati non malarici, la reazione è costantemente negativa.

Poteva riuscire infine interessante, seguire il comportamento della reazione durante il trattamento chininico. A tale scopo, in due casi, (vedi tab. V) abbiamo praticato le flocculazioni prima, durante ed al termine della cura ed abbiamo potuto vedere che la reazione di Henry può, in un certo senso, servire anche di guida per stabilire la saturazione chininica, fin'ora indicata solamente dalla ricerca dei parassiti in circolo.

In definitiva dunque, le percentuali ottenute nelle nostre Ricerche stanno a dimostrare che la reazione di Henry può essere ritenuta sufficientemente specifica per la malaria.

Come veduto, è nella malaria cronica, dove la ricerca del parassita malarico è quasi sempre negativa, che la reazione si dimostra maggiormente utile, ma anche nei recidivi malarici essa può essere di notevole ausilio diagnostico, sopratutto se eseguita in periodo di apiressia o quando vi siano

TABELLA V.

Nome	Esame sangue	Temp.	Mel.	Fer.
17-9-29: Car. Florindo	Numerosi anellini di pl. praecox	39°	—	—
18-9-29: S'inizia cura chinin.	—			
23-9-29	Scarsi anellini di pl. praecox	36°	+	—
1-10-29	Neg.	36°,2	+	+
15-10-29	Neg.	36°,4	—	—
21-9-29: S. Saturno	Anellini e gameti di pl. praecox	41°	—	—
22-9-29: S'inizia cura chinin.	—			
25-9-29	Rarissime semilune	36°,6	+	+
5-10-29	Neg.	36°,3	+	+
15-10-29	Neg.	36°,5	—	—

attacchi febbrili irregolari, la ricerca del parassita riesca negativa, mentre la diagnosi si rende necessaria.

***

Le nozioni di esogene, di endogene con il suo antiendogene, l'equivalenza serologica tra i pigmenti organici e la melanina e i sali ferrici, hanno tutte senza dubbio basi alquanto ipotetiche, come del resto lo stesso principio teorico della reazione può essere suscettibile di qualche obiezione: questi sali ferrici sarebbero i primi composti chimici ben definiti con valore di antigene, inoltre essi rivelerebbero un'immunità verso una sostanza completamente diversa, quale il pigmento malarico.

Tuttavia la reazione, applicata alla clinica, sembra possedere veramente il valore diagnostico indicato da Henry ed allora bisogna ammettere che nella reazione, oltre a fattori considerati come specifici, intervengano ed in misura notevole altri fattori non specifici di sensibilizzazione (elettroliti, colloidi banali, ecc.).

La reazione di fatti al pari di alcune reazioni di flocculazione della sifilide e della tubercolosi, si svolge in acqua salina, il che contribuisce alla produzione di una flocculazione, inoltre la presenza di formolo nell'antigene melanico può anch'essa avere grande importanza, essendo il formolo un flocculante normale dei colloidi. Parlando però dell'antigene melanico, non si può fare a meno di ricordare come la questione dell'origine dei pigmenti melanici non sia ancora completamente risolta, che anzi tutt'ora si discute sull'identità o diversità di origine dei vari pigmenti.

Per il pigmento malarico è stato merito di Carbone e di V. Ascoli aver dimostrato per primi che esso non è melanina, perchè può identificarsi con un'altra sostanza, anch'essa prodotto di trasformazione dell'emoglobina, l'ematina, la quale non dà la reazione del ferro ed oggi la maggioranza degli AA. (Marchiafava, Bignami, Ziemann, Askanazy, Pontano) sono d'accordo su ciò.

Al contrario, per la melanina cutanea, mentre alcuni AA. la farebbero derivare da un cromogeno preesistente nella cute, il quale si trasformerebbe in pigmento per ossidazione e polimerizzazione sotto l'influenza di una diastasi, che si è cercato di mettere in evidenza, per altri Autori invece essa avrebbe un'origine ematica.

Tali considerazioni pertanto autorizzano a ritenere che l'antigene omologo melanico adoperato da Henry per la reazione, non può essere considerato certamente come specifico.

La reazione di Henry quindi, ed in ciò conveniamo pienamente con Chabrelie, non può essere interpretata che in due modi: o si tratta di una iperflocculabilità dei sieri malarici, analoga a quella constatata in altre malattie infettive. Si tratterebbe di una iperflocculabilità non specifica delle proteine seriche simile a quella riscontrata in presenza di acqua distillata da Klausner nei sifilitici, oppure la reazione è specifica ed endogenica.

I risultati clinici fin'ora ottenuti (ai quali ora si possono aggiungere anche i nostri) parlano senza dubbio in favore della specificità della reazione e dell'esistenza degli endogeni palustri, ma certamente altri controlli si rendono necessari, perchè il valore di una reazione di flocculazione, possa essere stabilito definitivamente.

Roma, novembre 1929.

RIASSUNTO.

L'A. ha eseguito la Reazione di Henry (melanoflocculazione e ferroflocculazione) su 115 malarici e dall'insieme delle ricerche conclude che la reazione può essere ritenuta sufficientemente specifica.

Infatti nei malarici cronici, in apiressia e reperto parassitario negativo, la reazione risulta positiva nel 100 % dei casi; nei malarici recidivanti, con parassiti in circolo, la reazione è positiva (95 %) nell'intervallo degli accessi, negativa (85 %) durante l'attacco febbrile.

Negli individui normali e nei malati non malarici la reazione è costantemente negativa.

BIBLIOGRAFIA.

Adida. Gaz. des Hôp., n. 63, 1929.

Ascoli V. *La malaria.* Unione Tip.-Ed. Torinese

Chabrelie. *Contribution à l'étude de la séroflocculation du paludisme.* Bosc Frères, Lyon, 1928.

Le Bourdelles et Liégeois *La séroflocculation du paludisme. Son int. clinique.* Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, n. 27, 1929.

Henry A. F. X. *Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre.* Congrès pour l'avanc. des sciences. Constantine, aprile 1927.

Id. *Etude sérologique de l'infection palustre.* Paris Médical, n. 23, 1928.

Id. *Nouvelle technique de ferroflocculation pour l'étude sérologique du paludisme.* Soc. de Biologie, Lyon, 18 febb. 1929.

Id. *Les méthodes photométriques de séroflocculation dans le diagnostic du paludisme* Ibid., 25 mag. 1929.

Id. *Séroflocculation palustre. Méthodes photométriques.* Arch. Inst. Prophylactique n. 4, 1929.

Id. *Le sérodiagnostic du paludisme.* Bull. Biol. Pharmaciens, n. 7, 1929.

Pontano T. *Il parassita malarico.* Scuola Sup. di Malariologia, 1927.

Rocchi F. *Ricerche sul pigmento malarico con speciale riguardo alla reazione di Henry.* Arch. Italiano di Anat. e Ist. Patologica.

Sabatucci M. *Le reazioni di flocculazione nell'infezione malarica.* Riv. Malariol., n. 6, 1928.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
diretta dal Prof. F. Micheli

Valore clinico della ricerca delle lipasi atoxil e chinino-resistenti, e studi delle stesse sotto determinate condizioni

dei dottori Angelo Allodi e Giuseppe Palomba.

E' noto che la diagnosi differenziale tra affezioni di varia natura, interessanti il fegato e le vie biliari, intra- ed extra-epatiche, e quelle del pancreas, presenta una particolare difficoltà per l'esistenza di molti sintomi comuni, e per l'assenza di caratteri sintomatologici subiettivi ed obiettivi di attendibilità relativamente sicura. Inoltre, gli esami funzionali di questi organi, debbono spesso tuttora considerarsi come insufficienti a precisare i limiti delle alterazioni, che le diverse affezioni vi inducono, mentre altri esami, di indubbia utilità, se pure relativamente precisi, richiedono un'esecuzione laboriosa, non sempre possibile. Per tali motivi, ed anche per soddisfare alle esigenze a cui dovrebbero sottostare tutti i metodi clinici, è utile ricercare se altri metodi ci permettono di ottenere in breve tempo gli stessi risultati attendibili.

Una nuova via, a tale intento, hanno aperto Rona e la sua scuola, con lo studio della sierolipasi e delle altre lipasi, eventualmente presenti nel sangue, dotate di resistenza particolare verso alcune sostanze chimiche. Lo studio del comportamento di queste ultime, e precisamente delle lipasi atoxil e chinino-resistenti, è stato lo scopo delle nostre ricerche, che completano una serie di nostri altri precedenti studi, diretti a stabilire, con l'uguale intento clinico, l'importanza del dosaggio dei grassi fecali.

Dal 1920, epoca a cui risalgono i primi lavori di Rona (1) sulla sierolipasi, ai quali fece seguito, negli anni successivi, una serie di altri lavori da lui eseguiti in collaborazione con altri AA. [Bach (2), Block (3), Reinicke (4), Paulowic (5), Petow (6)]. Numerosissime sono le ricerche, specialmente dirette a confermarne l'importanza clinica.

Il metodo suggerito da Rona e Michaelis (7), si sostituì a quello proposto in precedenza da Hanriot (8), il quale A. aveva per primo dimostrato, nel siero di sangue, la presenza di un fermento ad azione lipolitica sulla monobutirrina, e indubbiamente s'impose per la sua semplicità ed originalità: esso si trova descritto nel 1° volume del « Praktikum der Physiologischen Chemie » di P. Rona, a pag. 89 (*).

(*) Recentemente Rona e Ammon hanno proposto una modificazione del metodo, basato sulla determinazione delle variazioni del pH, ripetuta di 10 in 10 m' in una miscela di siero e di un grasso neutro; variazioni dovute alla messa in libertà degli

Per quanto il metodo sia stato divulgato ed oggetto di ricerche cliniche, anche da parte di AA. italiani, esso non occupa tuttavia quel posto che in verità gli spetta, come dimostreremo in seguito, ed è a pochi noto, per cui non ci sembra inutile riferire sul principio informatore di esso, e sui principali dettagli di tecnica.

Si valutano la presenza e l'intensità dell'azione del fermento (lipasi) contenuto nel siero di sangue, per mezzo della scissione in acidi grassi e glicerina, che esso determina su di una minima quantità di grasso neutro (tributirrina), contenuta in una soluzione acquosa satura. Per via di tale scissione, si determina un cambiamento della tensione superficiale della soluzione, che è in proporzione diretta della quantità di tributirrina che viene scissa dal fermento.

E' noto infatti che, per la presenza di grasso neutro in acqua distillata, la tensione superficiale dell'acqua risulta diminuita; man mano che la reazione procede mediante la scissione del grasso, essa si eleva, fino a raggiungere, al termine della reazione, il valore dell'acqua distillata. La tensione superficiale viene misurata col metodo stalagmometrico, impiegando la pipetta a discesa rapida consigliata dall'A. in sostituzione degli altri stalagmometri a lenta discesa (quale quello di Traube) fino allora in uso.

Per la determinazione della siero-lipasi, si tien conto della variazione nel numero delle gocce scese dallo stalagmometro, ch esi ha per un periodo di tempo stabilito (90' dopo), a partire dall'inizio dell'azione del fermento.

Conviene però seguire la reazione per fissarne la cinetica a determinati intervalli (ogni 30'). Alla miscela di siero e di tributirrina viene aggiunta una soluzione tampone di fosfati, che mantenga il liquido a un pH ottimale (7,6) e costante durante tutto il decorso della reazione. In un siero umano di individuo normale, l'indice della sempre *presente lipasi* si svela con una modificazione della tensione superficiale, rappresentata da una variazione in gocce, che è in media di 30-40 (a seconda della pipetta impiegata).

Le variazioni della siero-lipasi sono state studiate in alcune affezioni: nella tubercolosi [Melli (9), Gheguetchkori (10)], nei carcinomatosi, ecc. [Polak (11)]. Secondo Avellone e Colajanni (12), essa sarebbe una costante individuale e varierebbe soltanto in determinate condizioni (nell'agonia e in affezioni di natura molto grave).

Il contenuto in lipasi del tessuto di granulazione tubercolare, e così quello del pus di origine tubercolare, sarebbe maggiore di quello dei tessuti di reazione infiammatoria non specifica [Takehayaski (13)].

E' stato studiato il comportamento della siero-lipasi verso numerose sostanze, del tutto estranee all'organismo, ed anche presenti in esso, ma solo sotto determinate condizioni. Wilstätter e Memmen (14) recentemente hanno

---

acidi grassi per opera della lipasi. GOZONY, LAJO, JANOS, GSELL e FERENCZ HOFFENREICH (*Biochem. Zeitschr.*, 204, 1929) descrivono un nuovo metodo, nel quale si valuta l'azione del fermento, dal grado di intorbidamento che si determina in una soluzione di caseina alcalina limpida, quando, per l'azione di esso, si mettono in libertà acidi grassi dalla scissione del grasso neutro.

dimostrato che l'albumina e il peptone ne diminuiscono l'attività. Uguale azione avrebbero gli aminoacidi [Dawson (15)], e in minor grado alcuni sali: di Na, K, Ca, Cu [Corran (16)], mentre i saponi, gli acidi biliari, l'acido oleico, gli alcali e alcuni alcali terrosi, la lecitina, ecc. si comporterebbero come attivatori. La colesterina, secondo alcuni [Edelmann (17)] ne aumenterebbe fortemente l'azione, secondo altri (Corran), soltanto in lieve grado. L'azione degli ossidrili alcoolici è nota in seguito alle ricerche di Di-Frisco (18).

Da quanto sopra, risulta chiaramente che il comportamento della lipasi del siero, se può essere modificato talvolta, o da fattori chimici o fisici, o da condizioni particolari dell'organismo, non occupa tuttavia finora che un posto di secondaria importanza nelle indagini cliniche.

E' dimostrato inoltre dai lavori di Rona e Paulovic (19), che negli estratti di organi esistono delle lipasi, le quali, a differenza di quella che normalmente è presente nel siero di sangue, resistono all'azione inibente di determinati veleni, quale può essere appunto un sale organico dell'arsenico e sali di chinina, e, come risultò in ulteriori ricerche, anche di alcaloidi diversi (stricnina, cocaina, cloralio). Così la lipasi che si estrae dal fegato è resistente all'azione del chinino, e in relazione con questo fatto Rona, Petow e Schreiber (21) pensarono che, allorchè nel sangue si rilevi l'azione del fermento malgrado la presenza del chinino, questo non sia da ritenersi un fatto normale, ma da ricondurre al passaggio in circolo di una lipasi che si origina dal tessuto epatico; e che ciò appunto dovrebbe avvenire nei processi morbosi del fegato, quale indice di disintegrazione parenchimatosa di esso. La presenza di una lipasi chinino-resistente, risulta anche dalle ricerche di Block (23), Brockmeyer (24), Kowjasin (25), Kartamischen (26), Rabbino (27), ecc.

Il fatto assume notevole importanza, perchè si sarebbe in grado di poter differenziare con tale metodo ed agevolmente un ittero epatogeno da un ittero emolitico. A dimostrare ciò, esistono studi eseguiti in ricerche sperimentali, dalle quali risulta p. es. che nell'ittero di tipo emolitico, prodotto da iniezioni di toluilendiamina, e in quello da intossicazione cronica da fosforo, non esiste la frazione chinino-resistente.

Rimane non ancora perfettamente dimostrato se l'aumento della lipasi chinino-resistente, constatabile nelle affezioni epatiche, debba esser riferito soltanto alla bile. I diversi AA. che si sono occupati della questione: Rona, Petow, Schreiber, Brochmeyer, Avellone (28). portano dei dati contraddittori. Esistono osservazioni interessanti di Macco (29), dalle quali risulta che i sali degli acidi biliari (taurocolato e glicolato di sodio), neutralizzano l'azione inibitrice che il chinino esercita sulla lipasi. Con questo non sembra tuttavia sufficientemente dimostrato che la resistenza al chinino del siero degli epatici debba essere soltanto riferita alla presenza di bile nel siero di sangue, e quindi di sali biliari, tanto più che la lipasi giudicata d'origine renale manifesta un uguale comportamento.

Per lo scopo del nostro lavoro, non ci interessa comunque entrare nel cuore di tale questione. A proposito della lipasi chinino-resistente nelle malattie epatiche in genere, accenniamo soltanto che non tutti gli AA. sono dell'avviso di Rona e della sua scuola, e che molti dimostrano delle in-

certezza al riguardo, per il fatto che anche lipasi di altra natura sono resistenti al chinino, secondo una tavola riportata da Introzzi (34); la lipasi contenuta negli eritrociti [Norse (30)], quella dei reni [Rona, Hass (31)], dei surreni [Tschebokssarow e Malkin (32)], dei polmoni. Esisterebbe anche nella saliva una lipasi chinino-resistente [Peluffo (33)]. Il valore diagnostico della ricerca sarebbe quindi da taluno interpretato negativamente (Zummo (35), Mogena e Fernandez Lopez (36), ecc.).

Rona e collaboratori, dapprima con ricerche sperimentali con estratti di pancreas, poi con esperienze cliniche, dimostrarono che la lipasi di provenienza pancreatica, mentre è uccisa dal chinino, resiste all'azione dell'atoxil. Le ricerche furono largamente sviluppate nel campo clinico, quale mezzo di investigazione per riscontrare la presenza di lipasi fornite di tali caratteristiche; si vide così che, mentre quando il pancreas sia notevolmente interessato (ad es. necrosi pancreatica), può non riscontrarsi lipasi atoxil-resistente nel sangue; quando invece il deflusso del secreto pancreatico per qualsiasi causa venga deviato, abitualmente la si riscontra [Simon (37)]. Simon conclude quindi che la ricerca della lipasi atoxil-resistente parla con grande probabilità in favore di disturbi pancreatici. Kwilceki (38) ha studiato la stessa in 40 soggetti, dei quali 10 con affezioni sicure del pancreas, e la riscontrò presente in tutte; così pure Marcus (39) e Kowjasin (25).

Secondo quanto risulta dalla breve rassegna della letteratura relativa, nei confronti del significato e dell'importanza clinica da assegnarsi al reperto della lipasi atoxil-resistente, i pareri sono dunque assai più concordi. Quando si possa escludere infatti una disfunzione organica tiroidea di grado elevato, quale si ha nel Basedow conclamato, e mettendoci al riparo dalla lipasi contenuta nei globuli rossi, mediante una scrupolosa tecnica e l'impiego di siero per nulla emolitico, si deve considerare il reperto di una resistenza all'atoxil della siero-lipasi, come patologico, e tale frazione atoxil-resistente, di provenienza sicuramente pancreatica. E' da notare che Simon constatò presenza di lipasi resistente all'atoxil, in misura alquanto meno elevata, nell'anemia perniciosa, e pose pertanto il quesito, difficile da risolvere a fondo, se la frazione atoxil-resistente di siero-lipasi derivi dall'aumento della emolisi e passaggio in circolo di lipasi degli eritrociti, o sia invece da ricondurre ad un vero processo di pancreatite cronica, per cui venga disturbato il normale deflusso della pancreolipasi verso l'intestino, come risulterebbe anche da numerose ricerche, [tra cui recentemente quelle di Landau, Cygielstrejch e Fejgin (40)], che confermerebbero la frequente associazione di un'achilia pancreatica, a un'achilia gastrica.

Non stiamo qui a riportare la lunga serie di indagini dirette a mettere in evidenza l'importanza clinica della lipasi atoxil-resistente, ed esponiamo senz'altro lo scopo di queste ricerche, che noi eseguimmo all'intento di verificare l'utilità pratica e clinica del metodo e con quello di portare il nostro contributo sperimentale su alcuni punti e su taluni quesiti che ci siamo posti; essi sono i seguenti:

1) Influenza della temperatura sul decorso e sull'intensità della reazione, nei riguardi della siero-lipasi e della frazione atoxil-resistente, che ci risulta non ancora studiata.

2) Influenza dei processi della digestione, sulla stessa frazione di lipasi.

3) Influenza della stimolazioni dirette della secrezione pancreatica esterna e della secrezione biliare.

1. — *Influenza della temperatura sulla siero-lipasi e sulla frazione resistente all'atoxil.*

E' noto che la temperatura ha influenza sulla velocità di reazione, specie nei processi di natura fermentativa, e che esiste in genere « un optimum » per il decorso di essi.

Lo svolgimento della reazione in parola, secondo la maggior parte dei ricercatori, venne studiato a temperatura ambiente (18° C), e a tale temperatura pure si eseguì la determinazione stalagmometrica.

Noi abbiamo compiuto una prima serie di ricerche con esperienze condotte parallelamente alla temperatura dell'ambiente e a una temperatura molto elevata, compatibile sempre con la vita del fermento (50° C), per constatare se tale aumento di temperatura agevolasse l'azione lipolitica del fermento o la limitasse, e in condizioni normali, e allorchè questa venga inibita per azione dell'atoxil.

I risultati ottenuti sono riportati nella seguente tabella (tabella I).

TABELLA I.

Casi	Diagnosi	A temp. ambiente		A 50° C.		Osservazione
		Siero L.	L. atoxil R.	Siero L.	L. atoxil R.	
1. Gambino	Bronchiectasia	38	4		26-24 21-18 27	a 60°
2. Baroni	Tumore pancreas	33	11 14	42	22 28	dopo 120'
3. XI. U. Savio	Colecistite		8		28	
4. Bo.	Lues	35	5	19	29	
5. Mautino	Pancreatite e colite	34	12	19	12	
6. Casalone (4 U.)	Iperteso. Pregr. nefrite. Insuffic. renale	34	4	23	19	
7. De Giorgi	Cirrosi	38	4	26	17	
8. XI. D.	Angiocolecistite catarrale	31	8	33	14	
9. Cifone	Normale	40	5	29	15	
10. Tivano	Ulcera digiunale	37	2	29	18	
11. Balagna	Tumore fegato		12		23	

Per ciò che riguarda la siero-lipasi, al contrario di quanto era stato prevedibile, l'aumento di temperatura non è quasi mai risultato utile a dimostrare una maggior azione del fermento, avendo noi ottenuto, nella maggior parte dei casi, una evidente diminuzione dell'azione tributirrinolitica del fermento, dovuta probabilmente a un ritardo della reazione stessa.

In un solo caso (N. 2, tab. I) ottenemmo un aumento di azione (con

differenza in più di gtt. 9): si trattava del siero di un soggetto affetto da tumore del pancreas (accertato al tavolo operatorio), con lipasi atoxil-resistente; tale particolarità può indurre a pensare che la resistenza alla temperatura, sia da attribuirsi alla frazione atoxil-resistente presente.

Per quello che si riferisce invece alla lipasi, quando questa è avvelenata dall'atoxil, si è notato un comportamento quasi sempre costante, nel senso che, a differenza di quanto avviene a temperatura ambiente, si è dimostrata sempre una forte azione litica del fermento, malgrado l'atoxil.

Questo fatto è dovuto a una resistenza particolare che acquista il fermento di fronte alla temperatura, oppure l'azione del veleno è modificata dalla temperatura stessa?

Per quanto si possa pensare anche all'associarsi di questi due fattori, come apparirebbe pure da ciò che abbiamo già detto, ci sembra più verosimile la seconda ipotesi. Infatti è noto che tra tutti i sali organici dell'arsenico, dopo gli arseno-benzoli, è l'atoxil quello più instabile, come del resto è noto dal suo impiego terapeutico, ormai pressochè abbandonato; appunto per la sua labilità ed estremamente facile scissione in acido arsenioso e anilina, che è favorita in special modo dalla elevata temperatura.

I valori esponenti dell'intensità dell'azione litica, con aggiunta di atoxil, rappresentati dalla differenza in numero di gtt. a temperatura di 50°, risultano comunque per lo più molto inferiori a quelli che si hanno alla temperatura ambiente; in valori approssimativi essi raggiungono circa la metà del valore della lipasi normale a temperatura ambiente (v. tab. I).

Per renderci conto, ad ogni modo, se la mancata azione del fermento a temperatura elevata fosse da riferire a una mancata azione inibente dell'atoxil, per la sua scissione, oppure ad un'azione inibente della temperatura sul processo di scissione, abbiamo eseguito un'altra serie di esperienze, con dosi crescenti di atoxil sempre a temperatura elevata (v. tabella II).

TABELLA II.

Casi	Diagnosi	Dose di atoxil adoperata	Lipasi atoxil R. espressa in diff. di gtt.	Osservazioni
1. Gambino	Bronchiectasie	1 cmc	gtt. 26	Le esperienze sono tutte eseguite a 50° C.
		1,5 »	» 12	S. Lipasi; gtt. 38
		3 »	» 20	
		4 »	» 18	
		100 »	» 0	
2. Balagna	Tumore fegato	1 »	» 23	
		2 »	» 9	
		3 »	» 7	
3. Dusio	Ulcera	0,25 »	» 37	S. Lipasi; gtt. 35
		0,50 »	» 10	
		2,00 »	» 6	
4. De Giorgi	Cirrosi	0,50 »	» 15	S. Lipasi; gtt. 26
		2,00 »	» 8	
5. Musso	Normale	0,50 »	» 23	S. Lipasi; gtt. 22
6. Regis A. 3 OM.	Tumore pancreas	0,50 »	» 35	S. Lipasi; gtt. 28
		2,00 »	» 25	

Si vede, dai risultati della tabella II, che, se aumenta la dose del veleno, si ha una proporzionale inibizione dell'azione del fermento anche a temperatura elevata, sino all'avvelenamento completo di esso.

Da ciò si può concludere, a chiarimento di quanto sopra abbiamo accennato, che la mancata inibizione deriva, con tutta probabilità, da una azione della temperatura sul veleno e non sul fermento.

Allo scopo pratico rimane così dimostrato che le temperature elevate non agevolano l'azione del fermento in condizioni normali, e tanto più se si aggiunga l'atoxil, per le considerazioni su esposte.

2. — *Influenza dei processi della digestione sulla lipasi atoxil-resistente.*

Allo scopo di verificare se la frazione atoxil-resistente della sierolipasi subisse delle variazioni in rapporto ai processi della digestione, specialmente per via della stimolazione pancreatica che induce un aumento della secrezione esterna di tale ghiandola, abbiamo determinato, alla temperatura ambiente, la lipasi atoxil-resistente, negli stessi soggetti e nello stesso giorno, a digiuno e dopo il pasto di mezzogiorno (in quasi tutti i casi due ore dopo, in altri a distanza di un'ora o di tre) (vedi tabella III).

I risultati ottenuti, ci permettono di concludere nel senso che non si hanno variazioni degne di nota in rapporto col pasto, risultando i valori esprimenti la differenza in gocce, presso che uguali, o con differenze che sono comportate negli errori del metodo.

Tale reperto dimostra già che, per quanto la stimolazione fisiologica della secrezione esterna del pancreas, esercitata dal pasto, sia in grado non molto elevato, non si ottengono variazioni della frazione atoxil-resistente, e quando essa non sia a digiuno riscontrabile, non si mette in evidenza neanche in seguito, e che non si hanno variazioni sensibili in meno.

Secondo il concetto di Rona, il quale considera la frazione atoxil-resistente della sierolipasi sempre di origine pancreatica, parrebbe verosimile ritenere che il versarsi della secrezione pancreatica determini nell'intestino una diminuzione della frazione atoxil-resistente nel siero, ciò che invece in realtà non si riscontra.

Anche altri AA., in ricerche sperimentali eseguite con altro procedimento, ed anche sull'uomo, hanno ottenuto risultati simili.

Bach (41), ad esempio, non riscontrò variazioni in soggetti tenuti ad alimentazione ricchissima di grassi, per la durata di 5-6 giorni, e così Avellone e Colajanni. Soltanto Orwath e Chang (42), esperimentando su cani assoggettati ad alimentazione con pani di soja, trovarono un aumento della frazione atoxil-resistente nel siero.

Le condizioni che si verificano nei cani sono però alquanto diverse da quelle che si hanno nell'uomo (*). Da ricerche di Grassberger (43) e nostre, risulta che quasi tutta la lipasi presente nel siero di sangue dei cani

---

(*) È discutibile tale comportamento della sierolipasi nel siero dei cani; la lipasi deriva interamente dal pancreas oppure da altri tessuti? Esiste un rapporto, non ancora chiarito, tra costituzione diversa del sistema di dotti escretori del pancreas del cane e tale comportamento?

è resistente all'atoxil. Ecco ad esempio i valori ottenuti con determinazioni eseguite su tre cani:

Cagna: S. L. 18; L. Atoxil R. 16; L. Ch. R. 4.
Cane N. 1: S. L. 34; L. Atoxil R. 27; L. Ch. R. 9.
Cane N. 2: S. L. 23; L. Atoxil R. 20; L. Ch R. 5.

3. — *Influenza della stimolazione della secrezione pancreatica esterna e della secrezione biliare.*

Facendo seguito alle ricerche precedenti, abbiamo eseguito un gruppo di esperienze, nelle quali si è cercato di determinare la frazione atoxil-resistente prima e dopo una stimolazione più intensa del pancreas, mediante la permanenza prolungata della sondina di Einhorn nel duodeno, seguita dalla prova di Meltzer Lyon, e dall'introduzione nel duodeno, di soluzioni di HCl 10/n (prova di Deloch-Carnot-Libert), di etere (prova di Katsch) e di olio (v. tabella III).

TABELLA III.

Casi	Diagnosi	A digiuno			Dopo stimolazione			Osservazioni
		S. L.	A. R.	Ch. R.	S. L.	A. R.	Ch. R.	
1. (13 D.)	Ittero da colecistite		5	10		7	9	Introduzione in duodeno di HCl 10/n. dopo prova M. L.
2. Enrico	Colecistite	39	3		35	3		Introduzione in duodeno di 40 cc. HCl 10/n.
3. Boccola	Gastrite		9			7		30' dopo introduzione di 25 cc. HCl 10/n.
4. Ciccarelli	Malarico	25	9		27	8		Dopo 200 cc. HCl. 10/n.
5. Bonzano	M. di Banti. Colecistite		4			2		Dopo stimolaz. con HCl.
6. Barbera	Colecistite		5			4		Introduzione in duodeno di 5 cc. di etere, dopo la prova di M. T.
7. (12 U.)	Lambliasi. Colecistite		9			7		Introduzione in duodeno di 5 cc. di etere, mez-z'ora dopo la prova di M. L.
8. Biondi	Calcolosi		5			3		Dopo stimolazione con etere
9. Barberis (10 D.)	Calcolosi epatica	26	12		32	8		Dopo 100 cc. di olio intraduodenale
10. Miletto	Gastrite		16			14		Dopo il pasto (3 ore)
11. Bazzano	Ittero catarr.		1	5		1	10	Dopo il pasto (2 ore)
12. Bo.	Lue		5			4		Dopo il pasto (2 ore)
13. Gallo	Gastrite		8			7		Dopo il pasto (3 ore)
14. Bertoli	Gastrite	33	2		37	6		Dopo il pasto (1 ora)
			2			5		Dopo il pasto (2 ore)
			2		26	3		Dopo il pasto (3 ore)
15. Rezzatti	Normale		8			7		Dopo il pasto
16. Massa	Normale		6			5		Dopo il pasto

Anche con tale metodo, non si ottengono variazioni degne di nota.

Questa serie di ricerche ci permette di concludere che le variazioni della frazione atoxil-resistente della siero-lipasi non sono da mettere in rapporto diretto e immediato con lo stato funzionale della ghiandola, come anche di altre condizioni ricercate da altri AA., e ci permettono di attribuire l'eventuale verificarsi di essa a condizioni patologiche di carattere ben definito, quanto del resto risulta concordemente dai risultati delle esperienze nel campo clinico, salvo qualche eccezione, e come appare anche da nostre ricerche ulteriori.

Avendo infatti eseguito, in un primo tempo un gruppo di ricerche su individui normali, le lipasi atoxil- e chinino-resistenti, allorchè si procedeva a temperatura appropriata con sieri limpidi e non emolitici, e con soluzioni di veleni di recente preparazione, non sono state mai presenti.

***

A queste ricerche, hanno fatto seguito i casi che ci sono occorsi durante l'anno, e particolarmente quelli riferentisi ad affezioni interessanti il fegato e il pancreas.

Ci siamo occupati, in particolar modo, della ricerca nel siero di sangue della lipasi atoxil- e chinino-resistente in affezioni epatiche, delle vie biliari, del pancreas, e in altre affezioni, specialmente allo scopo di fissare i limiti e l'utilità diagnostica differenziale tra affezioni del fegato e del pancreas.

Non ci siamo qui particolarmente interessati invece della questione, già da molti AA. del resto affrontata, della utilità da attribuire dal lato diagnostico alla ricerca della lipasi chinino-resistente nelle affezioni epatiche in genere, e specie, come vogliono taluni, onde differenziare, con tale mezzo, gli itteri epatogeni da quelli a tipo emolitico, in quanto esistono certamente metodi di maggior valore diagnostico.

I risultati da noi ottenuti (v. tabella IV), parlano chiaramente in favore di questo metodo di ricerca, e sono d'altronde concordanti con quanto risulta dalla maggior parte degli AA. che si sono occupati dell'argomento.

TABELLA IV.

Casi	Diagnosi	Siero lipasi	L. atoxil Resist. (*)	L. chinino Resist. (*)	Osservazioni
1. Enrico (1 U.)	Colecistite con ittero	39	3	12	—
2. Bazzano (26 U.)	Pregresso ittero catarrale		1	5	—
3. Gayet (22 D.)	Colecistite con ittero	34	4	18	—
4. Marco R. (13 D.)	Ittero da occlus. (calc.)	40	9	15	Intervento
5. Cravero D. (8 D.)	Cirrosi. Subittero da colangite	28	5	11	—
6. Barberis (10 D.)	Colecistite. Episodio di ittero		5	15	Intervento
7. Ottolenghi	Calcolosi epatica. Ittero		3	13	Intervento

(*) Colle pipette da noi usate sono da ritenersi presenti le lipasi chinino e atoxil resistenti, allorchè si ha una differenza in gocce superiore a 10.

Segue TABELLA IV.

Casi	Diagnosi	Siero lipasi	L. atoxil Resist. (*)	L. chinino Resist. (*)	Osservazioni
8. Odasso (9 M. C.)	Tumore vie biliari. Ittero intenso		9	15	Intervento
9. M. Pietra	Sospetto tum. vie biliari		3		Intervento
10. Castelli (3 U.)	Sospetto tumore vie biliari. Ittero	35	6	9	—
11. (13 D.)	Colecistite. Ittero		5	10	Ittero in remissione
12. Bertolone (8 U.)	Colecistite da lamblie		3	10	—
13. Savio (11 U.)	Colecistite da lamblie		8		—
14. (11 D.)	Angiocolecistite catarrale	31	8		—
15. Vallore (12 U.)	Colecistite da lamblie		9		—
16. Pens. 2ª (8 D.)	Colangite	39	5	11	Già operata di piloro. Digiunostomia
17. Biondi	Calcolosi		5		—
18. Bonzano (4 U.)	M. di Banti e colecistite		4	5	—
19. Sbinati (151 O. M.)	Epatite		8	14	—
20. Bavesi (15 U. p. 1°)	Ittero. Tum. stomaco. Metastasi vie biliari fegato	34	8	15	Intervento
21. Balagna	Ittero. Cancro stomaco. Metastasi fegato. Chiusura Wirsunghiano		12	7	Autopsia
22. De Giorgi	Cirrosi	38	4	11	—
23. Giorgetti	Colecistite e pancreatite		5	14	Feci oleose
24. Mautino (25 U.)	Sospetto pancreatite e colite	34	12	7	—
25. Tivano	Ulcera digiunale seguìto a intervento	37	2	12	Intervento
26. Baroni	Tumore pancreas e vie biliari	33	11	5	Intervento
27. Regis A. (3 O. M.)	Tumore pancreas e vie biliari. Metastasi fegato	34	15		Autopsia
28. Chiabotto (M. C. 4)	Ascesso del pancreas		2		Intervento
29. Casalone (4 U.)	Iperteso, con pregressa nefrite. Insuff. renale	34	4	11	—
30. Gambino	Bronchiectasie	38	4	5	—
31. Zanatta (M.)	Gastrite		10		—
32. Rossi (210)	Colite		4		—
33. Dusio	Ulcera gastrica	35	6		—
34. Bruno N.	Colite		6		—
35. Bo.	Lues. Sclerosi in placche	33	5	5	W. = ++++
36. Bonola (13 D.)	Nevrosi		9		—
37. Cifone	Normale	40	5		—

Nei casi in cui erano compromessi, o il fegato, o le vie biliari, si è potuta accertare costantemente nel sangue la presenza di una frazione di lipasi resistente all'azione del chinino; in essi è da notare che esisteva ittero di grado più o meno intenso, ad eccezione di alcuni casi. Si trattava in uno di essi (c. 18), appunto di un bambino affetto da sindrome Bantiana, il quale, durante la degenza in Clinica, ebbe un episodio di ittero. Il sondaggio duodenale permise di constatare la presenza di una concomitante angiocolecistite catarrale, e la bile estratta conteneva dei parassiti, identificati per lamblie. La ricerca della lipasi venne eseguita però quando l'ittero si era completamente dileguato, e la frazione chinino-resistente risultò così assente. In un altro caso (N. 2), si trattava di un soggetto affetto da ittero colangitico, e la ricerca venne anche eseguita a ittero scomparso. Nel caso N. 29 si riscontrò presenza di lipasi Ch. R., ma era interessato il rene.

Essendo queste le uniche eccezioni al sempre costante reperto della frazione chinino-resistente della lipasi nei casi di ittero ricercati, si è indotti a ritenere che la presenza di tale frazione negli epatici, sia in gran parte almeno da riferire al passaggio in circolo di bile in toto o di taluni dei suoi componenti. Ciò del resto confermerebbe quanto risulta dalle ricerche sopra accennate, di Jantria-Macco; ma — come già notammo — toglie molta importanza a tale ricerca dal punto di vista diagnostico per le malattie epatiche, se pure essa sia sempre molto interessante da quello biologico.

Per quanto riguarda la lipasi atoxil-resistente, essa si mise in evidenza in tutti i casi in cui, sia all'intervento, che alla autopsia, si confermò quanto già i dati di laboratorio e le osservazioni cliniche ci avevano permesso di sospettare, cioè una deviazione della secrezione esterna del pancreas. Occorrono però delle delucidazioni in merito, a proposito di alcuni casi in cui la ricerca parrebbe risultata negativa, pur essendo interessato il pancreas. Accenneremo qui particolarmente alla mancata presenza, in un caso di *pancreatite*, secondaria (caso N. 23), con tutta probabilità, a colecistite, e con periodico reperto di feci grasse. Questo caso ci dimostra che, come già altri AA. (Simon, ecc.) hanno trovato, la positività del reperto è connessa ad alterazioni gravi della ghiandola, con disfunzioni persistenti, e che risalgono ad un periodo non recente.

Il reperto negativo segnato a fianco del N. 28, si può bene spiegare in tal senso: si trattava di una paziente con sintomi chiari di insufficienza pancreatica; all'intervento venne constata la presenza di una sacca purulenta inglobante quasi tutto il pancreas, la quale venne svuotata e fatta seguire dall'asportazione di 3/4 della ghiandola. La mancanza della lipasi atoxil-resistente è dovuta certamente a una soppressione completa della secrezione pancreatica, data la profonda e quasi completa distruzione di questa ghiandola.

Facciamo notare inoltre che, di questi ultimi casi, la diagnosi è stata accertata al tavolo operatorio o alla necroscopia, e che, per stabilire la diagnosi nei casi di affezione epatica, ci giovammo, oltre che dei dati desunti dall'osservazione clinica, anche di tutti i metodi sussidiari di laboratorio, come è in uso nella nostra Clinica (particolarmente del sondaggio duodenale; in molti casi anche della colecistografia e della bilirubinemia), ecc.

CONCLUSIONI.

La sierolipasi, secondo le nostre ricerche, agisce bene alla temperatura ambiente (18° C). Per la ricerca della frazione atoxil-resistente, detta temperatura rappresenta quella ottimale. La temperatura di 50° C (alla quale noi abbiamo sperimentato), indebolisce il potere tributirrinolitico della sierolipasi, e falsa i risultati nella ricerca della frazione atoxil-resistente per modificazione della costituzione chimica del veleno, e conseguentemente per una diminuzione o scomparsa dell'azione tossica su di essa.

La stimolazione della secrezione pancreatica e biliare a mezzo degli alimenti e quella derivata da introduzioni dirette nel duodeno di determinate sostanze, riconosciute particolarmente atte a tale intento, non ha alcun effetto sulla sierolipasi e sulle frazioni atoxil- e chinino-resistenti, non adducendo alcuna variazione nell'intensità della loro azione.

La presenza nel siero di sangue di una frazione di lipasi resistente all'azione del cloridrato di chinino in assenza di lesioni renali di una certa importanza, depone per l'esistenza di una affezione epatica con ostacolo del deflusso biliare. Secondo le nostre ricerche, questa è risultata mancante nei casi in cui l'ittero non era manifesto.

La presenza della frazione resistente all'atoxil è l'esponente di una disfunzione pancreatica, che si accompagna a un alterato deflusso della secrezione pancreatica esterna.

Nelle forme di insufficienza pancreatica, determinate da processi infiammatori di lieve grado della ghiandola, la presenza di tale frazione non è da ritenersi costante.

Essa poi non è riscontrabile nel caso che la ghiandola subisca profonde alterazioni organiche.

Comunque, mentre la ricerca della frazione chinino-resistente, come risulta anche dalla nostra esperienza, ha scarso valore diagnostico nelle lesioni epatiche, quella della lipasi atoxil-resistente rende utili servigi a conferma di quei dati che possono dedursi al letto del malato con gli esami di laboratorio (sondaggio duodenale, dosaggio di fermenti, esame microscopico delle feci, dosaggio dei grassi fecali, ecc.), e con quelli radiologici.

Si deve tener conto inoltre, che il metodo, per la sua relativa semplicità di tecnica, in confronto con altri metodi, merita sicuramente un più vasto impiego, anche all'infuori del laboratorio clinico.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento della frazione atoxil-resistente della siero-lipasi verso differenti temperature. La temperatura a 50° falsa i risultati della sua ricerca, per diminuzione o scomparsa dell'azione tossica del veleno. La temperatura ambiente (18°) è risultata adatta pel normale decorso della reazione.

La siero-lipasi, e le frazioni atoxil- e chinino-resistenti non si modificano in seguito a stimolazioni della secrezione pancreatica e biliare determinate dagli alimenti o da sostanze introdotte nel duodeno, riconosciute atte a tale scopo.

Da ricerche eseguite in 37 casi di pazienti con affezioni varie risulta

agli AA. che la presenza della frazione chinino-resistente, depone, in assenza di lesioni renali, per l'esistenza di un'affezione epatica con ostacolo al deflusso biliare. Essa mancò nei casi decorrenti senza ittero. La frazione resistente all'atoxil è sempre indice di una insufficienza pancreatica conseguente a profonde alterazioni organiche della ghiandola, e la sua ricerca ha quindi una reale importanza pratica a conferma di quei dati che possono dedursi coll'esame clinico e con quelli di laboratorio. Al metodo di Rona e Michaelis per la sua semplicità ed attendibilità merita di essere assegnato un'impiego più vasto anche nella pratica, a scopo differenzial-diagnostico tra affezioni epatiche e pancreatiche.

BIBLIOGRAFIA.

1. Rona. Hdb. d. Biochem. Arbeitsmeth., 302, 1915.
2. Rona u. Bach. Biochem. Zeitschr., 111, 1920, 166.
3. Block. Klin. Wochenschr., 1923, n. 28.
4. Rona u. Reinicke. Biochem. Zeitschr., 118, 1921, 213.
5. Rona u. Paulow C. Ibid., 130, 1922 (225).
6 Rona u. Petow. Ibid., 146, 1924.
7. Rona u. Michaelis. Ibid., 31, 1911.
8. Hanriot. Annales Pasteur, 22, 1926.
9. Melli. Rivista di Clinica Medica, 1927.
10. Gheguetchkori. Revue de la tuberculeuse, 9, 1928.
11. Polack. Acta Med. Scandinava, Suppl. Bd. 26, 1928.
12. Avellone e Colajanni. Folia Clin. Chim. e Microscop., vol. 2, f. 6.
13. Takehayaski. Beitr. z. klin. Tuberk., Bd 67, H. 5-6, 1927.
14. Wilstaetter u. Memmen. Hoppe Seylers Zts. f. Phys. Chem., Bd. 129, H. 1-3, 1923.
15. Dawson. Biochemical Journal, Bd. 21, N 2, 1927.
16. Corran. Biochem. Congress, Bd. 55, 1928.
17. Edelmann. Zeitschr. f. d. ges exp. Med., Bd. 35, H. 4-6, 1923.
18. Di Frisco. Boll. Soc. It. Biol. Sperim., 1928, pag. 249.
19. Rona u. Paulovich. Biochem. Zeitschr., 120, 1922 (225).
20. Id. Id. Ibid., 133, 1922 (108).
21. Rona, Petow u. Schreiber. Deutsch. Med. Wochenschr., n. 16, 1923.
22. Id. Id. Id. Ibid., n. 27, 1923.
23. Rona u. Bloch. Biochem. Zeitschr., 118, 1921 (185).
24. Brockmeyer. Klin. Wochenschr., 1924, n. 20.
25. Kowjasin. Citato da Tscheboksarow e Malkin. Ibid., n. 31, 1927.
26. Kartamischen. Arch. f. Dermat e Siphylis, 147, 100, 1924.
27. Rabbino. Minerva Medica, 1924, n. 22.
28. Avellone. Rivista di Patol. Sperim. (1), 1926.
29. Di Macco. Ibid. (2), 1927.
30. Norse. Journ. of Biol. Chemistry, V, 55, n. 2, 1923.
31. Rona u. Haas. Biochem. Zeitschr., 141, 1923.
32. Tscheboksarow u. Malkin. Endokrinologie, 5, 1929
33. Peluffo. C. R. Soc. Biol., 1929
34. Introzzi. Boll. Soc. Med. Univ. Pavia, 1928; Minerva Medica, 1928.
35. Zummo. Biol. Soc. It. Biol. Sperim., 3, 1928.
36. Mogena e Fernandez Lopez. Arch. Med. Cirurg. y Espec., 453, 1930.
37. Simon. Deutsche Med. Wochenschr., 1923, n. 15.
38. Kwilcecki. Arch. f. Verd. Krankheit., V, 38, p. 336.
39. Marcus. Ibid., n. 29, 1923.
40. Landau, Cygielstrejch e Fejgin. Arch. de malad. de l'appar. digestif et de la nut., 1926, n. 4.
41. Bach. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 95, H. 1-3, 1922.
42. Orwath-Chang. Berichte u. d. g. Physiol., 1928, pag. 105.
43. Grassberger. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Ag. 1928, 210.

III.

POLICLINICO UMBERTO I. — VII PADIGLIONE
diretto dal prof. U. ARCANGELI

Edema polmonare acuto da chinino in soggetto intollerante

per il dott. AUGUSTO FABRIS, assistente degli Ospedali Riuniti.

È noto da tempo come esistano degli individui i quali reagiscono in maniera anormale all'introduzione, per qualunque via effettuata e con dose anche piccola, di speciali sostanze. Si definisce ancora oggi questo particolare stato col nome antico di idiosincrasia.

Le sostanze che possono provocarla sono numerose e di costituzione chimica svariata. In un primo gruppo rientrano delle sostanze chimicamente non ben definite perchè di costituzione complessa (in massima parte sostanze proteiche) di origine animale o vegetale: quali ad esempio il siero di sangue di specie estranea, alcune carni (carne di maiale, di pollo, di pesce, aragoste, ostriche, ecc.), il latte; inoltre dei prodotti di origine cutanea come epiteli staccatisi dalla pelle (forfora di cavallo ad esempio) peli, penne di numerosi animali, ecc. E fra le sostanze di origine vegetale: le proteine batteriche, il polline di molte piante, alcune farine, alcuni alimenti vegetali (fragole, noci, cavoli, cioccolato, ecc.).

Il secondo gruppo in contrapposto al primo è rappresentato da sostanze semplici (non proteiche) di costituzione chimica ben definita: iodio, arsenico, composti di mercurio, sali di nichel, chinino, antipirina, aspirina, morfina, ecc.

In conclusione le sostanze che possono produrre idiosincrasia sono di natura e costituzione molto diversa e non esiste alcun carattere che sia comune a tutte. Solo si può dire che tutte hanno una caratteristica comune negativa ed è che le sostanze cosidette « provocanti » sono sostanze estranee ai tessuti dell'animale sensibile: in altri termini una sostanza che entri a far parte dei tessuti come costituente normale di essi o come prodotto intermedio normale del loro ricambio, non agisce mai come sostanza provocante la reazione idiosincrasica.

Gli effetti sono per lo più qualitativamente gli stessi per una determinata sostanza e in un determinato soggetto, qualunque sia la dose e la via di penetrazione. Quantitativamente la reazione può fino ad un certo punto mutare nella sua intensità in rapporto con la dose e la via di penetrazione, in maniera notevole poi in rapporto con la maggiore o minore sensibilità del soggetto intollerante in quel determinato momento. Ed infatti la sensibilità abnorme non si mantiene uniforme nel tempo, ma può variare entro limiti molto ampi nello stesso individuo, potendo essere persino modificata artificialmente con opportuni procedimenti.

Il tipo delle reazioni con cui i soggetti intolleranti rispondono alla penetrazione delle sostanze che producono lo stato di idiosincrasia, è vario nel

senso che una determinata sostanza ad esempio in diversi soggetti, può produrre delle manifestazioni diverse e d'altro canto la stessa manifestazione clinica può essere provocata dalla introduzione di sostanze le più svariate; ma nel complesso i vari tipi di reazione, pur differendo molto spesso notevolmente nei dettagli, hanno alcunchè di comune per ciò che riguarda il meccanismo fisiopatologico. Esistono in altri termini dei tipi fondamentali di reazione ai quali sono riconducibili tutte le manifestazioni dell'idiosincrasia, in qualunque soggetto e con qualunque sostanza siano esse provocate. Tanto è vero che nei riguardi dei farmaci ad es. le reazioni idiosincrasiche da essi determinate sono ben diverse da quelle provocabili in tutti gli individui con la dose tossica del farmaco.

Clinicamente i vari tipi di reazione della idiosincrasia si possono manifestare con fenomeni a carico: 1) dell'apparato respiratorio, sotto forma di asma (idiosincrasico); 2) della mucosa congiuntivale e nasale (come nella febbre da fieno); 3) del tubo gastro-enterico (iperperistalsi, diarrea, vomito); 4) della pelle (urticaria, eritemi, edemi).

Le manifestazioni a carico dei varii apparati organici si possono presentare più o meno variamente combinate nello stesso soggetto oppure esclusivamente o prevalentemente a carico di un solo apparato, in quanto esiste accanto ad un'allergia generale anche un'allergia locale che interessa un determinato sistema, come la pelle ad esempio.

Altra caratteristica comune delle reazioni allergiche è rappresentata dalla prontezza e dalla rapidità con cui si manifestano dopo la penetrazione della sostanza che funziona da allergene e dalla reversibilità completa dei disturbi che esse provocano; i quali disturbi se non sono di grado tale da provocare la morte del soggetto, rapidamente dileguano, lasciando la possibilità di una perfetta *restitutio ad integrum*.

Non è chi non veda in tali fenomeni una stretta analogia con quelli della anafilassi.

Si tratta di semplice analogia oppure idiosincrasia e anafilassi sono in realtà la stessa cosa? I pareri sono discordi. Il capitolo delle idiosincrasie è stato particolarmente studiato negli ultimi anni. Si è cercato sopratutto di vedere se erano riscontrabili in esse quelle che sono le caratteristiche proprie dei fenomeni anafilattici. I tentativi più importanti in questo senso sono quelli che si riferiscono alla sensibilizzazione passiva e i primi esperimenti risalgono a Bruch. Egli iniettò del siero di sangue d'individuo intollerante per l'iodoformio a delle cavie. Queste, iniettate poi con dosi inoffensive di iodoformio, presentarono manifestazioni gravi, avendosi la morte di due cavie su tre. L'autore interpretò i fenomeni come manifestazioni anafilattiche, però in armonia alla dottrina classica della anafilassi, non potendo riconoscere allo iodoformio, sostanza chimicamente semplice, la capacità di agire da elemento sensibilizzante, anafilattogeno, ammise che la sensibilizzazione avveniva per l'intermedio di una sostanza proteica che si formava dalla combinazione dello iodio con le proteine dei tessuti.

Manoiloff ottenne ugualmente risultati positivi sensibilizzando gli animali di esperimento con siero di sangue di individui intolleranti per il bromo e per il chinino. In seguito gli esperimenti si sono moltiplicati: ricordiamo tra gli altri quelli positivi nell'idiosincrasia da chinino ottenuti da Almagià, Natali, Lang, Michael e Otto Dèr, quelli di Auveilher nell'idiosincrasia da antipirina ecc. Si ricercarono con esito positivo anche le rea-

zioni biologiche degli stati anafilattici, quali ad es., le reazioni cutanee, nei soggetti con idiosincrasia per determinate sostanze. Nei tentativi di desensibilizzare l'organismo intollerante, si vide che lo scopo si otteneva nelle idiosincrasie usando gli stessi accorgimenti che si usano per ottenere la desensibilizzazione nel campo dell'anafilassi: citiamo fra gli altri gli esperimenti positivi di Widal e Pasteur Vallery-Radot, che ottennero la desensibilizzazione di un malato con idiosincrasia per l'antipirina, somministrando piccole dosi del farmaco prima della dose efficace.

Mollow ha ottenuto la desensibilizzazione di soggetti intolleranti pel chinino, somministrando gr. 0,50 di peptone mezz'ora prima della ingestione del farmaco.

L'analogia fra anafilassi e idiosincrasia è tanto più stretta se si pensa che identico è anche il meccanismo patogenetico dei disturbi con cui esse si estrinsecano. E infatti tutti i fenomeni in ultima analisi sono riconducibili nella loro essenza fisiopatologica a modificazioni dei vasi capillari e precapillari e a contrazioni dei muscoli lisci. Tale è in sostanza il meccanismo di produzione dell'asma, delle varie manifestazioni cutanee e mucose e dei disturbi gastro-enterici.

Anche nelle reazioni idiosincrasiche intense quali si osservano in individui intensamente sensibilizzati, quando l'apporto della sostanza provocante si effettua rapidamente e in notevole concentrazione, la reazione generale che immediatamente si presenta è molto simile a quella sperimentale dello shock anafilattico. Tipico è l'abbassamento della pressione sanguigna in una con i fenomeni clinici caratteristici della cosidetta paralisi vasomotoria. Nell'uno e nell'altro caso sono inoltre riscontrabili molto spesso quelle modificazioni della crasi sanguigna definite da Widal col nome di crisi emoclasica (leucopenia, diminuita coagulabilità del sangue, diminuzione dei tromboeiti).

Pur non essendovi dubbio sull'identità o per lo meno sulla grande somiglianza dei fenomeni nell'uno e nell'altro campo, tuttavia al momento attuale la questione è tutt'altro che risolta.

Alcuni autori identificano senz'altro i due fenomeni dell'anafilassi e dell'idiosincrasia, riconoscendo anche alle sostanze chimicamente semplici (a molti farmaci ad es.) la capacità di funzionare da antigeni. Lo stesso Richet, il fondatore della dottrina dell'anafilassi, non esclude a priori che la sensibilizzazione anafilattica possa essere creata da sostanze che non siano proteiche. Altri invece mantengono ben distinti i due fenomeni: l'anafilassi da una parte, creata dalla sensibilizzazione mediante antigeni di natura proteica, e l'idiosincrasia dall'altra, che si manifesta come una speciale suscettibilità organica di fronte a sostanze di natura svariata, talora molto semplici nella loro costituzione chimica. Una differenza fondamentale fra anafilassi e idiosincrasia, a cui si riferiscono i sostenitori della non identità fra i due fenomeni, è appunto questa che delle sostanze semplici come il chinino, l'antipirina, ecc. non sono utilizzabili sperimentalmente come antigeni per la provocazione di uno stato anafilattico. D'altra parte però tutti i tentativi fatti dai dualisti nel voler ricercare e stabilire dei criteri differenziali precisi fra anafilassi e idiosincrasia non hanno approdato a nulla di concreto.

Altri autori, pur riconoscendo l'identità delle manifestazioni cliniche dell'anafilassi e dell'idiosincrasia, sostengono tuttavia che si tratti di due

gruppi di fenomeni ben distinti in quanto l'anafilassi presuppone sempre una sensibilizzazione strettamente specifica ed è perciò un fenomeno acquisito; l'idiosincrasia invece è congenita, in quanto consiste in una tara umorale, in una specie di diatesi, caratterizzata essenzialmente da una instabilità particolare dell'equilibrio colloidale (diatesi colloidoclasica) per cui l'individuo idiosincrasico può reagire con lo schock, in maniera non specifica alle cause provocanti più svariate. (Widal e allievi).

***

Una delle idiosincrasie più frequenti e meglio studiate è quella da chinino. Si presenta per lo più dopo che i malati hanno fatto uso senza inconvenienti di dosi medie terapeutiche del farmaco (Ascoli). In un caso descritto dal Natali l'intolleranza si manifestò improvvisamente dopo ingestione di una forte dose di chinino a scopo suicida. La malaria figura frequentemente nei precedenti degli individui con idiosincrasia da chinino, al punto che alcuni hanno sostenuto che la intolleranza pel farmaco si manifesta solamente nei malarici (Tomaselli, Murri). Ma ciò non è esatto: la coincidenza con la malaria in atto o pregressa si spiega tenendo conto che sono appunto i malarici quelli che facendo uso di chinino vanno incontro più facilmente degli altri al processo di sensibilizzazione.

Le manifestazioni cliniche dell'intolleranza chininica sono varie. Specialmente frequenti quelle cutanee sotto forma di esantemi, di urticaria, di edemi circoscritti. Tipico è l'esantema scarlattiniforme da chinino. Fenomeni generali di schock grave, non meglio descritti ma probabilmente identificabili con manifestazione di paralisi vasomotoria, si ebbero in un soggetto in seguito a un'iniezione di chinino, a distanza di 15 anni da un'altra iniezione che non produsse la prima volta fenomeni anormali (Pereira Cabrera).

L'emoglobinuria è il fenomeno classico dell'intolleranza chininica: è però dubbio se si debba considerare come manifestazione idiosincrasica in senso stretto. Comunque è l'emoglobinuria di solito quella che impartisce il carattere di gravità ai casi gravi d'intolleranza chininica.

Nel caso che ci accingiamo a descrivere si ebbero invece manifestazioni gravissime senza emoglobinuria per l'insorgenza di un edema polmonare acuto; fenomeno che per quanto ci consta non è stato mai descritto come manifestazione d'intolleranza chininica e non rappresenta d'altra parte una manifestazione comune della idiosincrasia in genere, pure essendo i disturbi a carico dell'apparato respiratorio spesso predominanti o esclusivi nel quadro clinico dello shock idiosincrasico (asma).

Riportiamo brevemente la storia clinica della nostra inferma:

D. V. G., di anni 18, nubile. Anamnesi famigliare negativa. Allattamento materno e sviluppo regolare. Morbillo a 4 anni. Infezione malarica a 5 anni durata complessivamente circa 18 mesi e curata regolarmente con preparati di chinino. Del resto è stata sempre bene.

Il 16 aprile 1928 ammalò improvvisamente con febbre alta, forte astenia, dolori reumatoidi diffusi, cefalea intensa, dolori gravativi ai bulbi oculari, fotofobia: inoltre dolore di gola e scarsa tosse con espettorato siero-mucoso. Tali disturbi sono durati complessivamente tre giorni, poi sono diminuiti d'intensità al punto che la paziente, non ostante che si sentisse ancora molto debole ha lasciato il letto per qualche ora del giorno. La mattina del giorno 20 si presenta in periodo normale, la mestruazione.

Ritorna più accentuato il malessere insieme con forte cefalea. La madre della malata di sua iniziativa, per combattere il mal di testa, è indotta a somministrare alla figliola una pastiglia di Chinino dello Stato.

Dopo circa mezz'ora dalla ingestione della pastiglia: forte brivido di freddo durato circa un quarto d'ora, profondo malessere, affanno con senso di oppressione respiratoria, cianosi progressiva, tosse con espettorazione spumosa abbondante. I disturbi aumentano progressivamente di intensità al punto che la madre vivamente allarmata porta l'ammalata in ospedale, dove entra circa 2 ore dopo l'inizio dei fenomeni.

La paziente al suo ingresso in Ospedale versa in condizioni gravissime. Molto intensa la cianosi del viso e delle estremità. Dalla bocca fuoriesce, sotto i colpi di tosse, espettorato spumoso in abbondanza, emorragico. Respiro frequente, superficiale. Polso impalpabile. Temperatura 36°,6.

All'esame dell'apparato respiratorio si trova: aumento discreto dei confini polmonari. Non modificazioni apprezzabili del suono di percussione. Rantoli umidi numerosissimi su tutto l'ambito specie alle basi.

Apparato circolatorio: itto non visibile nè palpabile. Aumento notevole dell'aia cardiaca, specialmente a destra dello sterno. Non si percepiscono nettamente i toni cardiaci.

Nulla di notevole a carico dell'addome.

Pupille midriatiche, scarsamente reagenti. Riflessi rotulei presenti.

Nelle urine tracce di albumina e rari cilindri ialini.

Diagnosi: edema polmonare acuto.

Pratichiamo subito delle iniezioni eccitanti. Dopo qualche minuto continuando le condizioni della inferma ad essere molto precarie, al punto che credevamo di perderla da un momento all'altro, ci risolviamo a fare un salasso, che dà esito a 250 cc. di sangue intensamente scuro, e pratichiamo un'iniezione endovenosa di 1/2 mmgr. di strofantina. Poco dopo comincia il miglioramento: la dispnea diminuisce, il colorito migliora, l'espettorato emorragico diventa più scarso, ritorna il polso alla radiale.

La mattina seguente (21 aprile) troviamo la paziente molto migliorata. Persiste un lieve affanno e una leggera cianosi delle labbra. Temp. 37°,4. Polso 100, piccolo, a bassa pressione. All'esame del cuore non si rileva ingrandimento dell'aia cardiaca a sinistra, persiste ma ridotto il debordamento a destra dello sterno. I toni sono deboli ma netti: non rumori aggiunti. L'esame accurato dell'apparato respiratorio è negativo, se si eccettua il reperto ascoltatorio di qualche rantolo umido, non sonoro, alle basi polmonari.

PMx 100; Mn 60 (Pachon).

Globuli rossi 4.780.000; glob. bianchi 5.200; emogl. 0,90; leucociti polinucleati neutrofili 66 %; eosinofili 2; basofili N. N.; linfociti 28; monociti 4. Non si notano alterazioni di volume e di forma dei globuli rossi e bianchi; assenza di forma immature e patologiche. Assenza di parassiti.

Urine: Q. 1100. Peso specif. 1012. Reazione acida. Assenza di albumina e zucchero. Assenza di pigmenti biliari e urobilina. Qualche cellula di sfaldamento e discreto numero di cristalli di ossalato di Ca nel sedimento: assenza di cilindri.

Azotemia: 0,446 ‰.

R. W. nel siero di sangue: negativa.

22 aprile: Entrando in corsia troviamo la paziente seduta sul letto, sorridente. Dichiara di sentirsi un poco debole, del resto sta bene. L'affanno e la cianosi del giorno precedente sono completamente scomparsi. Il polso è di frequenza presso che normale, abbastanza valido. È scomparso il debordamento dell'aia cardiaca a destra dello sterno. Sono scomparsi i rantoli alle basi polmonari.

PMx 115; Mn 65 (Pachon).

Un altro esame di urine dà presso a poco il reperto precedente.

Si fa praticare l'esame radiologico dell'apparato respiratorio e circolatorio, che riesce completamente negativo sotto ogni rapporto.

In conclusione la paziente ha presentato un edema polmonare acuto, del quale però all'inizio ci sfugge la causa. La malata non è certamente nè una cardiaca, nè una nefritica. È stata in precedenza sempre bene. L'edema polmonare acuto è sopraggiunto improvvisamente durante il decorso o meglio nei primi giorni di convalescenza di una malattia generale, del resto non grave, che per il complesso dei sintomi e per criteri epidemiologici va identificata con un'affezione influenzale. Alla vigilia dei fenomeni gravi la malata è stata per parecchie ore del giorno fuori del letto, il che rende poco probabile che l'edema polmonare sia comparso come fenomeno collaterale nel decorso di una polmonite. Del resto la malata non ha mai avuto nè dolore puntorio, nè

escreato rugginoso: non ha mai presentato segni semeiologici di addensamento polmonare, non leucocitosi, non urobilina nelle urine. Non sapremmo inoltre immaginare come una polmonite, per quanto limitata, non abbia lasciato di sè alcuna traccia radiologica a distanza di soli due giorni dai fenomeni gravi.

Per tutte queste considerazioni e per altre ancora che lasciamo di accennare, dobbiamo escludere che la polmonite sia stata la causa dell'edema polmonare nella nostra paziente. Ed allora nell'assenza di ogni elemento eziologico, si è indotti necessariamente a dare importanza alla pastiglia di chinino, che la paziente ingerì mezz'ora circa prima che comparissero le manifestazioni dell'edema polmonare.

Nel sospetto che si fosse trattato di una manifestazione di idiosincrasia pel chinino, col consenso del primario del reparto prof. Arcangeli, si stabilì di tentare con le necessarie cautele la riprova del fenomeno. Aspettammo che la malata si fosse completamente ristabilita ed il giorno 6 maggio, ossia 15 giorni dopo l'ingresso in Ospedale, le somministrammo sotto forma di cartina una pastiglia di chinino dello Stato (bicloridrato di chinina), ridotta in polvere.

Qualche minuto dopo l'ingestione del farmaco la malata è colta da modico brivido di freddo, seguito rapidamente da sensazione di caldo e di prurito in tutto il corpo, oppressione all'epigastrio, cardiopalmo, conati di vomito, tosse con espettorato mucoso (non emorragico!), sternuti. Un'ora dopo la malata obiettivamente presenta il viso e la cute di tutto il corpo intensamente arrossati: sembra una scarlattinosa. La cute si mostra nello stesso tempo corrugata (pelle anserina); qua e là si nota qualche ponfo biancastro specie sulla cute delle braccia e del tronco. Il polso è aumentato di frequenza, piccolo, a bassa pressione. Nulla di particolare si rileva all'esame del cuore. A carico dell'apparato respiratorio non si riscontra che respiro un po' aspro su tutto l'ambito con qualche raro rumore bronchiale secco: assenza di rantoli. Nelle urine dello stesso giorno e del giorno seguente tracce di albumina, assenza di emoglobina e urobilina.

I fenomeni di cui sopra durano complessivamente circa due ore, indi dileguano a poco a poco. Segue aumento di temperatura che raggiunge il massimo di 39°. L'indomani la paziente è completamente ristabilita

Sei giorni dopo (12 maggio) nell'intento di studiare più da vicino il fenomeno, facemmo il secondo esperimento.

Alle ore 17, presso che a digiuno, si somministra alla paziente invece della pastiglia di chinino dello Stato, una cartina di 20 ctg. di biclor'drato di chinina.

Gli esami praticati prima della somministrazione del farmaco davano i valori seguenti: polso 80; respiro 18; temperatura 36°,2; globuli rossi 4.480.000; globuli bianchi 11.400. Polinucleati neutrofili 66 %; eosinofili 2 %; basofili N. N.; linfociti 28 %; monociti 4 %.

PMx 140; Mn 90 (oscillometro di Pachon).

Ore 18: comincia qualche colpo di tosse senza espettorato. Le guance si arrossano. Polso 100; PMx 120; Mn 85.

Ore 18,15: si presentano piccole chiazze eritematose sulla cute del collo e della parte alta del torace. La paziente si lamenta di oppressione respiratoria e di dolore nello spazio interscapolare. Polso 104. Respiro 27. All'esame del torace si rileva respiro un po' aspro, specie alle basi, e qualche sibilo.

Si pratica in questo momento una iniezione intradermica di cc. 0,20 di soluzione fisiologica sulla cute della regione antero-esterna dell'avambraccio destro. La papula che si forma scompare completamente dopo circa un quarto d'ora.

Ore 18,30: si intensifica la tosse. L'eritema tende a confluire nelle parti alte del torace, assumendo il tipo scarlattiniforme. Cute corrugata (anserina). Prurito alle orecchie e alla faccia. Polso 112. Respiro 40. PMx 120; Mn 90.

Ore 19: intenso brivido di freddo.

Ore 19.30: Globuli rossi 4.470.000; globuli bianchi 4.800; leucociti neutrofili 44 %; eosinofili 7 %; basofili N. N.; monociti 4 %; linfociti 45 %.

Ore 21: temperatura 40°.

Ore 24: temperatura 38°.2.

L'esame delle urine, praticato sulla quantità delle 36 ore seguenti all'esperimento, ha dato: colorito e aspetto normali; Q. 1900 cc. Peso specifico 1014. Tracce minime di albumina. Zucchero assente. Nel sedimento numerose cellule di sfaldamento delle ultime vie e qualche leucocita. Assenza di cilindri. Assenza di sangue e di emoglobina. Assenza di pigmenti biliari e di urobilina.

Nell'intento di vedere se entrasse e in quale misura nel complesso dei fenomeni l'emoglobinuria, trattandosi di disturbi che insorgevano dopo somministrazione di chinino in un soggetto precedentemente malarico, oltre la ricerca accurata nelle urine delle sostanze che compaiono nei processi emolitici, oltre la determinazione del quantitativo di globuli rossi nell'unità di volume prima e dopo l'esperimento, abbiamo saggiato la resistenza globulare prima e dopo senza riscontrare differenze apprezzabili. Abbiamo potuto escludere con sicurezza l'emoglobinuria o meglio l'emolisi (anche latente o larvata) mediante il dosaggio della bilirubinemia. Allo scopo sono stati fatti tre prelevamenti di sangue: uno prima dell'esperimento, il secondo quattro ore dopo, il terzo la mattina seguente. Il siero dei tre campioni è stato trattato con i diazoreagenti come per il dosaggio della bilirubinemia secondo Hjimans van den Bergh. L'esame colorimetrico comparativo non ha rivelato differenze apprezzabili fra il siero del primo prelevamento e quello degli altri due, il che fa escludere che si sia verificato un aumento della bilirubina nel sangue.

In conclusione i fenomeni più salienti rilevati durante l'esperimento sono stati: 1) abbassamento della pressione sanguigna (da 140-90 a un minimo di 120-85); 2) aumento della frequenza del polso (da 80 a un massimo di 112); 3) aumento di frequenze del respiro (da 18 a 40 come massimo); 4) diminuzione notevole del numero dei leucociti (da 11.400 a 4.800) e modificazione della formula leucocitaria; 5) manifestazioni cutanee; 6) aumento di temperatura.

Abbiamo avuto in altri termini le manifestazioni proprie dello schock: schock idiosincrasico in soggetto con intolleranza pel chinino.

Esiste però nel caso nostro la circostanza che nelle due prove sperimentali non si è riprodotto l'edema polmonare. Ma questo fatto negativo non ci autorizza a ritenere l'edema polmonare comparso la prima volta come manifestazione indipendente dallo stato idiosincrasico. È ben noto infatti come precisamente dopo una reazione molto intensa, compaia di solito nell'organismo intollerante uno stato di parziale desensibilizzazione, per cui le risposte successive si fanno meno violente. Così nel nostro caso i fenomeni presentatisi dopo la terza somministrazione del farmaco sono stati a loro volta ancora meno intensi di quelli presentatisi dopo la seconda somministrazione. E molto probabilmente se avessimo insistito con le piccole dosi di chinino per un certo tempo saremmo arrivati, ottenendo delle risposte sempre meno intense, ad avere uno stato di desensibilizzazione più o meno completa. La prima dose di chinino ha trovato l'organismo della nostra paziente al massimo grado di sensibilizzazione, per cui esso ha risposto con una manifestazione di estrema gravità quale l'edema polmonare, che non si è ripresentato ulteriormente per la desensibilizzazione parziale provocata dal primo schock.

L'interesse del nostro caso consiste nel fatto che si è avuta, come manifestazione idiosincrasica a carico dell'apparato respiratorio, un attacco di edema polmonare, laddove la manifestazione classica è rappresentata dall'accesso di asma (asma idiosincrasico). Questo, quando è grave, si può presentare con manifestazioni imponenti quali la cianosi intensa e i disturbi gravi del circolo (asfissia broncospastica). Esistono delle forme di così detto asma umido, nelle quali agli altri fenomeni si associa l'espettorazione talora abbondantissima di un liquido sieroso che origina dalla mucosa bronchiale tumefatta. Ma nel nostro caso per il tipo della dispnea che non era quella dell'asma, per la mancanza obiettiva di un vero stato di insufflazione polmonare, per l'espettorato tipicamente emorragico e sopratutto per la comparsa durante lo schock di una dilatazione acuta di cuore, si può ammettere con certezza che si sia trattato di un tipico edema polmonare, an-

zichè di un attacco grave di asma idiosincrasico sia pure del tipo di asma umido.

Siamo pertanto indotti a considerare l'edema polmonare come una delle manifestazioni dello stato di idiosincrasia.

In realtà nessuno degli autori che si sono occupati in maniera particolare delle idiosincrasie, considera esplicitamente l'edema polmonare come manifestazione eventuale di uno schock idiosincrasico. Si è parlato e si parla largamente di asma idiosincrasico, di asfissia broncospastica, di asma umido ma non di edema polmonare.

E invece bisogna riconoscere già a priori che in una reazione idiosincrasica di un certo grado, possano costituirsi spontaneamente gli elementi patogenetici atti a provocare un edema polmonare.

Nel meccanismo fisiopatologico dello schock idiosincrasico, di qualunque natura esso sia, domina certamente l'alterazione dei vasi capillari, consistente in un aumento della loro permeabilità. La produzione di edemi circoscritti sul tipo di Quincke, l'eruzione stessa di ponfi di orticaria, come si riscontra di frequente nelle reazioni allergiche, confermano l'esistenza di questo aumento della permeabilità vasale.

Nella patogenesi degli edemi in generale si tende ora a dare la massima importanza al fattore locale (*facteur tissulaire* degli AA. francesi), da ricercarsi probabilmente in uno stato di idrofilia dei tessuti, per il quale si produce l'edema. Secondo alcuni questo stato di idrofilia dovrebbe mettersi in rapporto dal lato chimico fisico con una degenerazione proteo-lipoidica dei leucociti e degli elementi connettivali dei tessuti (Feuillé); secondo altri con la produzione in seno ai tessuti di speciali sostanze idrofili (v. il gliode di Bottazzi).

Questa idrofilia dei tessuti nei soggetti con tendenza agli edemi si può mettere in evidenza secondo Aldrich e Mac-Clure in una maniera molto semplice, ricercando il tempo di riassorbimento, calcolato in minuti primi, di una iniezione intradermica di 2/10 di cmc. di una soluzione di cloruro di sodio al 8,5 ‰. Nei soggetti con tendenza agli edemi la papula si riassorbe molto più rapidamente che nei soggetti normali.

Noi abbiamo praticato la prova suddetta nella nostra paziente durante lo schock e in realtà si è avuta la scomparsa della papula in un quarto d'ora circa, ossia in un tempo notevolmente inferiore a quello dei soggetti normali.

Pur senza voler attribuire a questa prova un valore eccessivo, tanto più che manca nel caso nostro il paragone con la prova istituita al di fuori dello stato di schock, che non abbiamo potuto praticare perchè la malata non volle assolutamente sottoporsi alla seconda iniezione intradermica, tuttavia è certo per molteplici ragioni che esiste durante la reazione idiosincrasica o anafilattica un aumento della permeabilità vasale. Ora se ciò ammettiamo, non possiamo escludere a priori che questo aumento della permeabilità si esplichi in molti casi anche e forse sopratutto a carico dei vasi del territorio polmonare.

Esistono a questo riguardo delle recenti esperienze di Manwaring, Chilcote e Hosepian che riteniamo molto interessanti dal nostro punto di vista in quanto rappresentano per così dire la riprova sperimentale dei fenomeni da noi rilevati clinicamente. Secondo questi autori se i polmoni di un cane sensibilizzato verso il siero di cavallo, si fanno attraversare per via san-

guigna prima da una soluzione di Locke e poi da una soluzione di Locke contenente 0,25-1 % di siero di cavallo, la quantità di sangue che passa nell'unità di tempo nel circolo polmonare diminuisce fino a un quarto della quantità iniziale; i polmoni si tumefanno in modo che non possono più collabire e dalla trachea fuoresce un'enorme quantità di liquido chiaro spumoso. È tutto ciò a causa di una aumentata permeabilità capillare, che secondo gli autori rappresenta l'effetto principale dello schock anafilattico, di fronte a cui tutte le altre manifestazioni anafilattiche vanno considerate come fenomeni secondari e in gran parte subordinati.

È noto d'altra parte come esista durante lo schock anafilattico o idiosincrasico un'abbassamento più o meno notevole della pressione sanguigna, tanto più intenso per quanto maggiore è lo stato di sensibilizzazione del soggetto in quel determinato momento. Nei casi gravi la cospicua ipotensione, dipendente da una vasoparalisi generalizzata, si traduce in disturbi gravi del circolo che acquistano la parte preponderante nel quadro clinico dello schock. Non fa meraviglia che in determinati casi per condizioni particolari non sempre esattamente valutabili, le turbe vasomotorie in una con l'aumento della permeabilità vasale, interessino in particolar maniera il piccolo circolo e si stabiliscano così facilmente le condizioni patogenetiche atte a produrre un edema polmonare.

Nel determinismo del quale può avere importanza non trascurabile lo stato di diminuita capacità funzionale del miocardio.

È noto infatti come si abbia durante lo schock una notevole riduzione della massa sanguigna circolante per il fatto che gran parte del sangue stagna alla periferia con tendenza all'accumulo in determinati organi (specie la milza). La riduzione della massa sanguigna può essere di tal grado da compromettere le condizioni di nutrizione del muscolo cardiaco e indurre in esso uno stato più o meno grave di meiopragia (Eppinger).

I segni della « defaillance » cardiaca durante lo schock si sono rivelati nel caso nostro in maniera indubbia con la comparsa di una dilatazione acuta di cuore. Nello stabilirsi della quale non è escluso che nella nostra malata abbia anche contribuito per una certa parte l'influenza, di cui essa aveva sofferto di recente.

Per quanto non sia dimostrata anatomicamente una vera miocardite da influenza, come per altre malattie infettive, tuttavia è lecito ammettere che nell'influenza il cuore possa essere funzionalmente menomato in maniera notevole. Sono infatti i fenomeni di debolezza miocardica quelli che di solito impartiscono il carattere di gravità all'influenza complicata. Ora nel caso nostro si potrebbe ammettere che l'influenza abbia preparato o intensificato tutte e due le componenti patogenetiche dell'edema polmonare: da una parte il fattore periferico dell'alterazione vasale, favorita forse nella sua localizzazione nel circolo polmonare e nella sua intensità dalla congestione delle vie respiratorie che si accompagna allo stato influenzale, dall'altra il fattore cardiaco per l'eventuale intossicazione miocardica.

Allo squilibrio circolatorio determinato dallo schock il cuore della nostra malata, anche perchè minorato transitoriamente nella sua efficienza funzionale dal virus influenzale, non ha risposto in maniera adeguata e si è dilatato acutamente, determinandosi in questo modo insieme con l'alterazione della parete vasale, l'edema polmonare. Il quale pur tuttavia va sempre considerato nella sua essenza come manifestazione diretta e immediata dello schock idiosincrasico nel caso da noi illustrato.

Concludendo dobbiamo ritenere che l'edema polmonare rappresenti, accanto all'accesso asmatico, una delle manifestazioni possibili e forse frequenti della idiosincrasia. Dico frequenti perchè non è escluso che il così detto asma umido idiosincrasico sia in realtà molto spesso nientre altro che un attacco genuino di edema polmonare.

RIASSUNTO.

L'A. ha illustrato un caso di chinino-idiosincrasia, manifestatosi con edema polmonare acuto. In base a questa osservazione egli è indotto a ritenere che l'edema polmonare acuto sia una manifestazione possibile e forse frequente dello schock idiosincrasico, molto spesso mascherata sotto la denominazione di asma umido.

BIBLIOGRAFIA.

Almagià. *Idiosincrasia per la chinina.* Arch. di Farmacologia e Scienze affini, vol. 16, n. 4, pag. 178-182, 1913.

Ascoli. *La Malaria,* pag. 356 e 359.

Doerr. *Le idiosincrasie.* Nel *Trattato di Medicina Interna* del Mohr e Staehelin. Vol. IV, parte. I.

Fletcher, William and Travers. *Quinine idriosyncrasy and cinchonine.* Brit. med. Journ., n. 3250, pag. 629-630, 1923.

Gros. *L'intolérance quinique.* Arch. de méd. nav., 1901, XXVI, pag. 458.

Lang, Michael und Otto Dér. *Gelungene passive Uebertragungsversuche bei Arzneidiosynkrasien.* Münch. med. Woch., Jg. 74, n. 2, S. 59, 1927.

Manoiloff. *Experimentelle Beiträge zur Frage der Idiosyncrasie, etc.* Wien. Klin. Wochenschr., 25, pag. 1701, 1912.

Id. *Weitere Erfahrungen über Idiosyncrasie gegen Brom und Chininsalze als Ueberempfindlichkeitserscheinungen beim Kanischen und Meerschweichen.* Zentralbl. f. Bacteriol., orig. 67, pag. 540, 1913.

Manwaring W. H., Chilcote R. C. and Hosepian V. M. *Capillary Permeability in Anaphylaxis.* Journ. of the Americ. Med. Assoc., vol. 80, n. 5, pag. 303, 1923.

Mollow W. *Zur Behandlung der Chinin-Idiosynkrasie.* Arch. f. Schiffs- u. Tropen Hyg., vol. 29, H. 3, pag. 135, 1925.

Natali Augusto. *Anafilassi da chinino.* Annali d'Igiene, 32, n. 11, pag. 857, 1922.

Pereira Cabrera, Angel. *Anafilaxia quinica?* Rev. de med. y cir. fract., 36, pag. 169, 1912.

Pick, Erwin. *Zur Kenntnis der Chininidiosyncrasie.* Dermat. Woch., vol. 78, n. 6, pag. 157, 1924.

Seiffert H. *Ein Falle von Chininidiosyncrasie.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., vol. 14, 4, 1910.

Stancanelli. *Contributo allo studio delle varie forme di tossidermia da chinino.* Giorn. Internazionale delle Scienze mediche, 1908, pag. 913.

Stropeni. *L'idiosincrasia per l'iodoformio è un processo di anafilassi?* Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze affini, 11, pag. 200, 1912.

Vallery-Radot, Pasteur. *A propos de l'anaphylaxie à la quinine.* Bull. de la Soc. de Pathologie exotique, vol. 13, n. 7, pag. 556, 1920.

Von Hoesslin. Münch. med. Woch., 1907, n. 44.

Widal, Fernand, Pasteur, Vallery-Radot. *Desensibilisations et resensibilisations à volonté chez une malade anaphylactisée à l'antipyrine.* Cpt. rend. hebdom. des séances de l'academie des sciences, vol. 172, n. 8, pag. 414, 1921.

Widal Fernand, Abrami Pierre et Lermoyez Jacques. *Anaphylaxie et idiosyncrasie.* Presse médicale, 30, n. 18, pag. 189, 1922.

Widal e Pasteur Vallery, Radot. *Anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation.* Compt. rend. hebdom. des séances de l'Académie des Sciences, vol. 170, n. 4, pag. 219, 1920.

IV.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. L. Spolverini.

Osservazione clinica e considerazioni sopra un nuovo caso di morbo di Still.

Dott. Mario Faberi, aiuto volontario.

G. Rodolfo, di a. 7, da Stroncone (Perugia). Viene condotto in Clinica il 29-V-1929.

Dall'anamnesi si rileva che ambedue i genitori, dell'età di 30 anni, sono viventi e sani, e godono di ottima salute. Il padre non è mai stato bevitore nè fumatore, e nega di aver contratto lues od altre malattie veneree.

La madre ebbe tre gravidanze, la 2ª delle quali terminata con aborto al 5° mese, da causa imprecisata. L'altro figlio, di sesso femminile, vive tuttora in buona salute, nè mai ebbe a soffrire di malattie degne di nota.

Anche il gentilizio paterno e materno è completamente immune.

Il paziente è il primogenito, nato a termine da parto distocico, che richiese l'applicazione del forcipe. L'allattamento fu artificiale, con latte vaccino dapprima, e farine lattee dipoi, a causa della rapida scomparsa del latte materno, secondaria ad infezione febbrile per sepsi puerperale sopraggiunta subito dopo il parto.

Durante tutto l'allattamento il paziente ur sentò disturbi gastro-enterici, con periodi più o meno prolungati di diarree e di vomiti, di guisa che l'accrescimento durante il 1° anno di vita si compì stentatamente, ed il bambino venne su gracile, pallido e denutrito.

La dentizione si iniziò all'8° mese, e la deambulazione al 13°; mentre invece lo sviluppo psichico fu normale e progressivo col crescere dell'età.

Fino a tre anni non si ebbero a registrare malattie degne di nota; poi, dopo un periodo di nuovi disturbi intestinali, in forma di diarree profuse, accompagnate anche da febbri irregolari, comparve una notevole tumefazione di tutto l'addome, ed il medico ch'ebbe a curarlo giudicò si trattasse di una peritonite sierosa. Tale diagnosi non fu peraltro convalidata da ricerche cliniche.

L'affezione si protrasse per circa 5 mesi, sempre con modica febbre e deperimento, guarendo poi abbastanza rapidamente, tanto che, per la durata di un anno, il bambino sembrò godere di ottima salute.

All'età di 5 anni, improvvisamente, insorse febbre alta, accompagnata da tumefazione dolorosa delle articolazioni delle mani, dei piedi e delle ginocchia, e la malattia si protrasse per circa tre mesi senza modificarsi, nonostante le consuete cure sintomatiche praticate.

Dipoi la febbre e i sintomi articolari lentamente scomparvero, mentre però andava manifestandosi una nuova sindrome addominale, diagnosticata anche questa volta come peritonite sierosa.

Dopo un altro mese tutto andò rientrando nella norma, sì da far considerare il paziente come definitivamente guarito.

Nel giugno 1928, mentre soggiornava in località di mare, il paziente fu colpito da malattia esantematica (morbillo?) e durante la convalescenza di questo ricomparve il versamento addominale, che persistette per un altro mese ancora.

Quasi contemporaneamente si riaccese la febbre, e le articolazioni divennero di nuovo tumefatte e dolenti.

Da quel momento i fatti articolari non sono più regrediti, anzi sono andati accentuandosi, sì che ormai il paziente è da circa un anno costretto a restare in letto per la

tumefazione dolorosa notevole di ambedue le estremità, che non gli permette di sorreggersi in piedi, mentrechè la tumefazione di ambedue le mani gli impedisce di usarle per le comuni necessità della vita. Da qualche tempo, poi, anche il collo è divenuto rigido, ed i movimenti di rotazione, flessione ed estensione provocano vivo dolore.

La febbre, in tutto questo periodo, è decorsa in maniera assai irregolare; si sono cioè avuti periodi febbrili della durata di intere settimane, con temperature alte, fino ai 40° C., remittenti, e con esacerbazioni serotine, e periodi di febbricole modiche, al disotto dei 38° C., con apiressie di breev durata.

Le riesacerbazioni della febbre hanno coinciso sempre con riacutizzazioni dei fenomeni a carico delle articolazioni, le quali divenivano maggiormente tumefatte e dolenti, per mitigarsi poi, corrispondentemente ai periodi di febbre più modica.

Lo stato generale del bambino è andato, durante tutto questo periodo, notevolmente deperendo, anche perchè esiste un'ostinata anoressia.

Le varie cure tentate (salicilici, proteine, arsenicali, ecc.), hanno dimostrato di non possedere alcuna influenza sul decorso del male.

Durante la malattia non ha mai presentato tosse nè vomito, e l'alvo è stato sempre regolare.

All'ingresso in Clinica si rilevano i seguenti dati:

E. O.: Aspetto sofferente. Stato generale di nutrizione assai scaduto. Cute e mucose visibili piuttosto pallide. La cute è arida, e il sottocutaneo scarso. Sulla cute del torace e degli arti si notano elementi maculosi, di grandezza variabile dalla capocchia di spillo alla piccola lente, di colorito roseo-pallido, a contorno regolare, scomparenti con la pressione.

Peso: Kg. 17.800. *Statura*: cm. 110.

Il capo è di forma irregolare, con il polo posteriore schiacciato. Circonferenza cranica massima: 48,5; diametro a. p.: 16; diametro biparietale 14.5.

Normali e sani gli organi della vista, dell'udito e dell'olfatto.

La lingua è detersa e le fauci rosee, con tonsille normali. La dentatura è irregolare, con macrodontia degli incisivi superiori, e microdontia e seghettatura degli inferiori; dei molari alcuni sono cariati.

L'apparato linfatico si presenta tutto notevolmente iperplasico, e in tutte le stazioni si palpano ghiandole dure, mobili, indolenti, non deformate; nelle regioni ascellari tali ghiandole raggiungono la grandezza di uova di piccione, sempre con gli stessi caratteri suddescritti.

Il torace è scarno, svasato, con angolo epigastrico retto: circonferenza massima 48; l'emitorace destro appare un poco più ampio del sinistro.

Con la percussione gli apici polmonari si delimitano alla stessa altezza, mentre la base destra è un poco più alta della sinistra; ambedue però si espandono bene. Il fremito vocale tattile e il murmure vescicolare sono ben conservati su tutto l'ambito. La percussione sulla colonna vertebrale dà ipofonesi fin circa all'altezza della 5ª D.

L'aia cardiaca è normale. L'itto della punta si palpa al V spazio, un poco all'interno della mammillare; a destra il margine cardiaco si delimita alla marginale dello sterno.

L'ascoltazione fa rilevare il primo tono alla punta impuro, e vibrato verso la base. Il 2° polmonare non è rinforzato.

Polso: 84, a pressione piuttosto diminuita, ritmico, regolare.

Addome avvallato, con cicatrice ombelicale estroflessa, poco trattabile, ma indolente su tutti i quadranti.

Il fegato deborda circa 4 cm., dall'arcata costale, e si presenta di consistenza normale, e a superficie liscia, il margine superiore è dietro la 5ª costola, sulla mammillare.

La milza si palpa a circa un dito dall'arcata costale, di consistenza un poco aumentata, liscia; il polo superiore si delimita al 9° spazio sull'ascellare anteriore.

L'esame del sistema nervoso non fa rilevare che un lieve aumento dei riflessi tendinei ed osteo-periostei degli arti. Si mette invece in evidenza un dermografismo rosso accentuatissimo e persistente anche dopo vari minuti.

Esiste modico esoftalmo, con accenno al segno di Graefe.

Psiche completamente integra.

Le articolazioni dei polsi si presentano notevolmente ingrossate in corrispondenza delle regioni dorsali (vedi fig. 1). La cute che le ricopre non è lucida nè arrossata nè

più calda del normale; vi si nota tuttavia un reticolo venoso assai sviluppato. Con la palpazione, che riesce assai dolorosa, anche se superficiale, la tumefazione articolare appare di consistenza pastosa, e dà quasi l'impressione di una pseudo-fluttuazione. I mo-



Fig. 1.

vimenti attivi e passivi sono limitatissimi, specialmente quelli di flessione dorsale, a causa del dolore vivissimo che risvegliano.

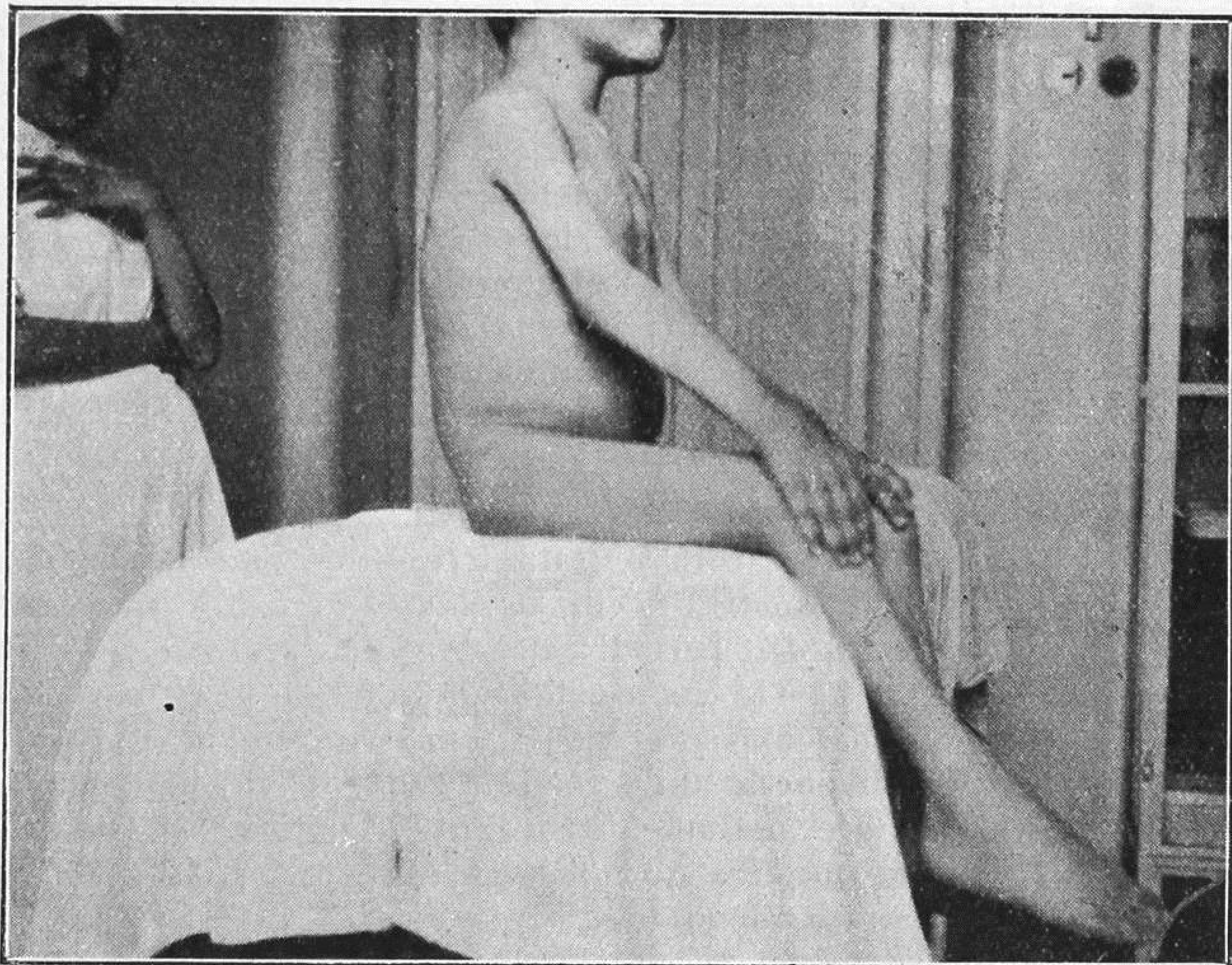


Fig. 2.

Tumefazioni analoghe, con gli stessi caratteri suddescritti, si osservano in corrispondenza delle articolazioni tibio-tarsiche d'ambo i lati (vedi fig. 2). Anche qui il dolore che si provoca con la palpazione e coi movimenti è assai vivo, tanto che la stazione eretta è resa impossibile.

Molto meno accentuate, sebbene nette, si notano altre tumefazioni alle ginocchia, alle spalle e ai gomiti, assai meno dolenti, e con movimenti discretamente conservati.

I muscoli dell'avambraccio e della gamba si presentano spiccatamente ipotrofici ed ipotonici.

La regione delle vertebre cervicali non è tumefatta, ma la pressione, anche debole, risveglia vivo dolore sulle apofisi spinose, ed in special modo sui processi laterali di sinistra. Il capo è tenuto in posizione di semi-rotazione a sinistra, e tutti i tentativi di riportarlo alla posizione normale sono impediti dalla rigidità dei muscoli, per il dolore vivissimo che si provoca. Anehc la flessione e l'estensione non sono possibili (vedi fig. 1).

Ricerche eseguite:

Esame delle urine: Assenza di qualsiasi elemento patologico.

Esame del sangue: Hb. 60; G.R. 4.600.000; V.G. 0.55; G.B. 5600. - Formula leucocitaria: Polinucl. neutrofili 76; id. basofili 0; id. eosinofili 2; linfociti 16; monociti 4; forme di passaggio 2. - Assenza di anisocitosi e poichilocitosi apprezzabili e di policromatofilia. - Assenza di elementi nucleati della serie rossa.

Reazioni tubercoliniche (tubercolina umana): Pirquet, Mantoux, Trambusti negative. II^a Cutireazione, (ripetuta dopo 7 giorni), negativa.

Reazione Wassermann, nel sangue del bambino e dei genitori, negativa.

Emocoltura (in brodo e in agar sangue): negativa.

Prove funzionali:

Pilocarpina (0,0025 endovenosa)

		Prima della iniezione	Dopo 4 m'	Dopo 10 m'
Polso		104	120	124
Respiro		41	32	40
Pressione	Mx	100	105	105
	Mn	50	45	50

Adrenalina (0,0005 endovenosa)

		Prima della iniezione	Dopo 1 m'	Dopo 3 m'	Dopo 12 m'	Dopo 15 m'
Polso		110	112	120	110	110
Respiro		56	47	46	45	48
Pressione	Mx	95	85	90	90	95
	Mn	45	35	45	40	45

Radiografie (Prof. Nuvoli del R. I. di Radiologia):

La radiografia dell'articolazione radio-carpica di ambedue gli arti superiori mostra: segni di un'atrofia di grado elevato, con decalcificazione; qualche irregolarità nei nuclei epifisari dell'ulna e sui contorni delle piccole ossa del carpo. Anche la linea epifisaria delle ossa metacarpali presenta piccole irregolarità, sotto forma di spicole (vedi fig. 3).

Il tratto cervico-dorsale della colonna vertebrale presenta i segni di una rachischisi a livello della VI-VII C. Non si apprezzano lesioni ossee riportabili a processi artritici cronici vertebrali. Anche le piccole articolazioni posteriori, ben visibili nella proiezione laterale, appaiono di aspetto normale (vedi fig. 4).

A carico del tratto lombo-sacrale della colonna vertebrale si nota la presenza di una rachischisi posteriore del sacro, dovuta a mancata saldatura degli archi neurali delle vertebre sacrali (vedi fig. 5).

La degenza in clinica si è protratta per 25 giorni.

Durante tale periodo la temperatura è stata irregolare, con temperature febbrili a tipo intermittente, con minimi mattutini di 36°-37°C e massimi pomeridiani di 38°-39° C. Possiamo considerarla in tre periodi: dal 29-V al 6-VI, con oscillazioni scarse e massimi di 38°; dal 7-VI al 14-VI, con oscillazioni più ampie e massimi di 39°; dal 15-VI al 22-VI, con ritorno ad oscillazioni scarse, e massimi di 37°,6 (vedi fig. 6).

Col 2° periodo febbrile coincidette un aumento della dolenzia e della turgidezza articolare, che diminuirono invece nettamente durante il 3° periodo, tanto che all'atto della dimissione era possibile compiere qualche movimento ai polsi e al collo del piede, mentre anche il capo si mostrava meno fisso.

Anche la milza, che durante il 2° periodo era alquanto aumentata di volume, si andò un poco riducendo durante il 3° periodo, pur restando nettamente palpabile sotto l'arco. Sono stati poi sempre notati sudori profusi e dermografismo accentratissimi.

La cura praticata durante i pochi giorni di degenza fu in parte sintomatica, contro i dolori e contro la febbre, quando era più alta; e in parte diretta verso la malattia vera e propria (iniezioni endomuscolari di preparato iodico).

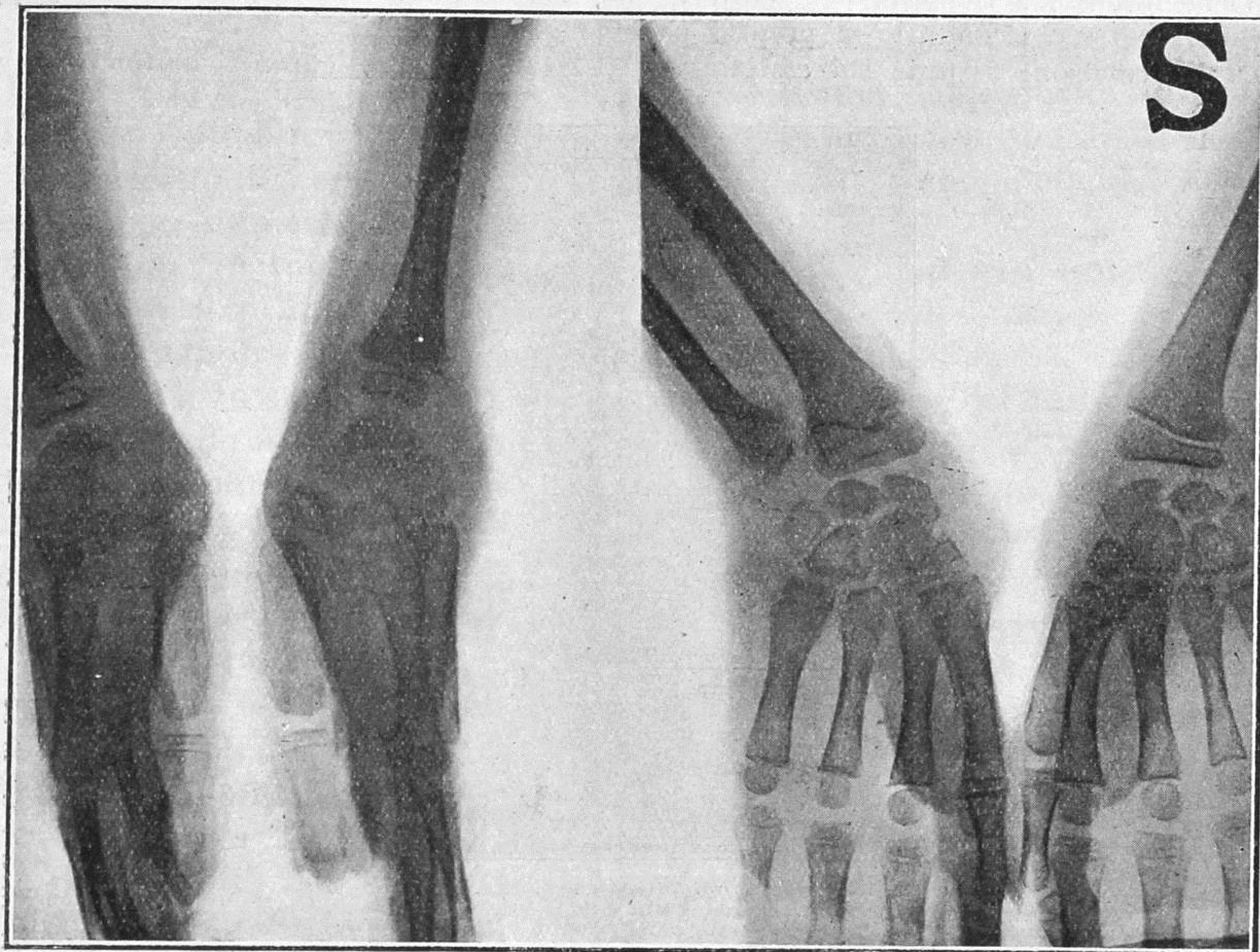


FIG. 3.

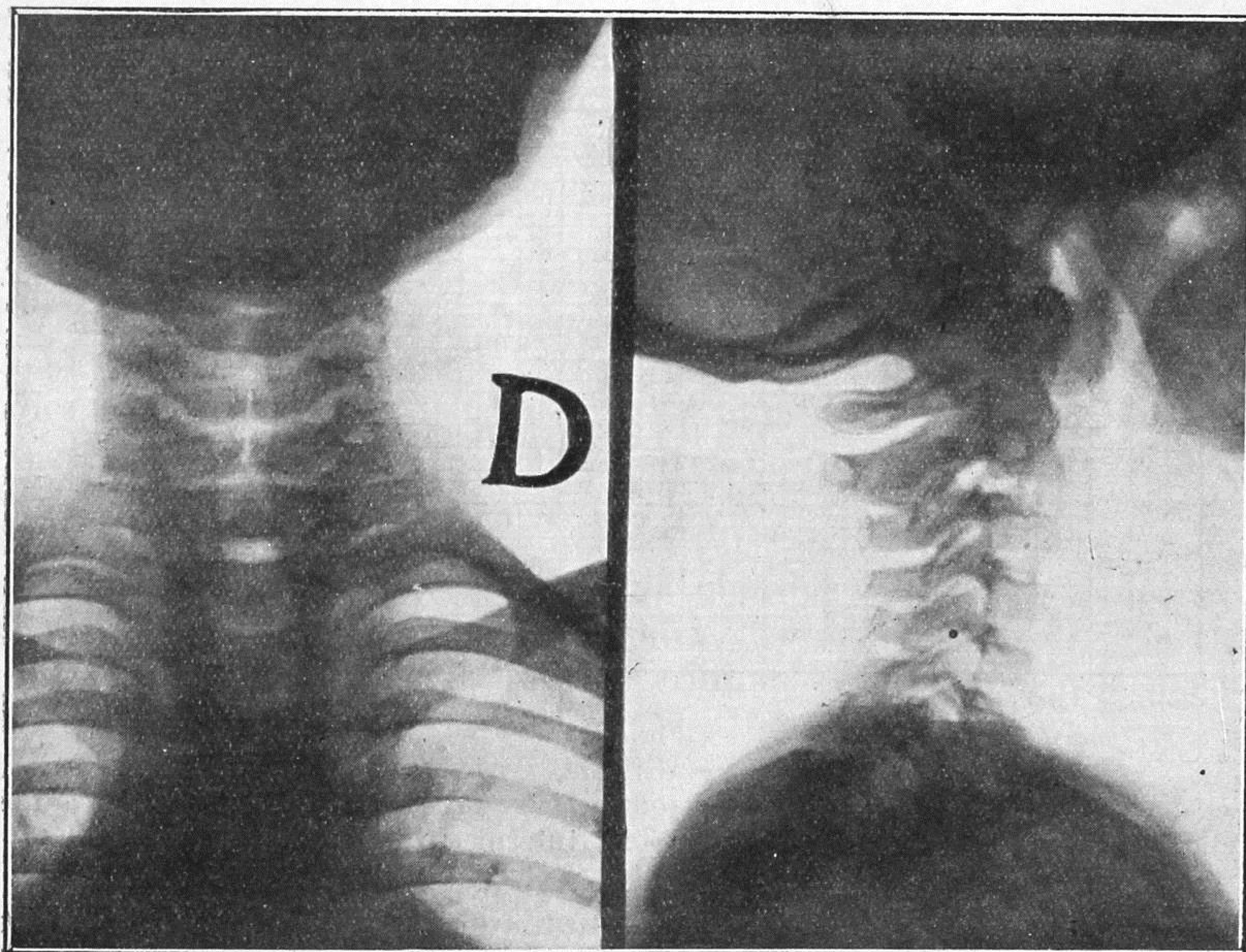


FIG 4.

Viene dimesso a richiesta dei genitori, che, non notando un miglioramento troppo sensibile, vogliono ricondurlo al proprio paese.

Le informazioni assunte successivamente presso il medico curante hanno sino ad

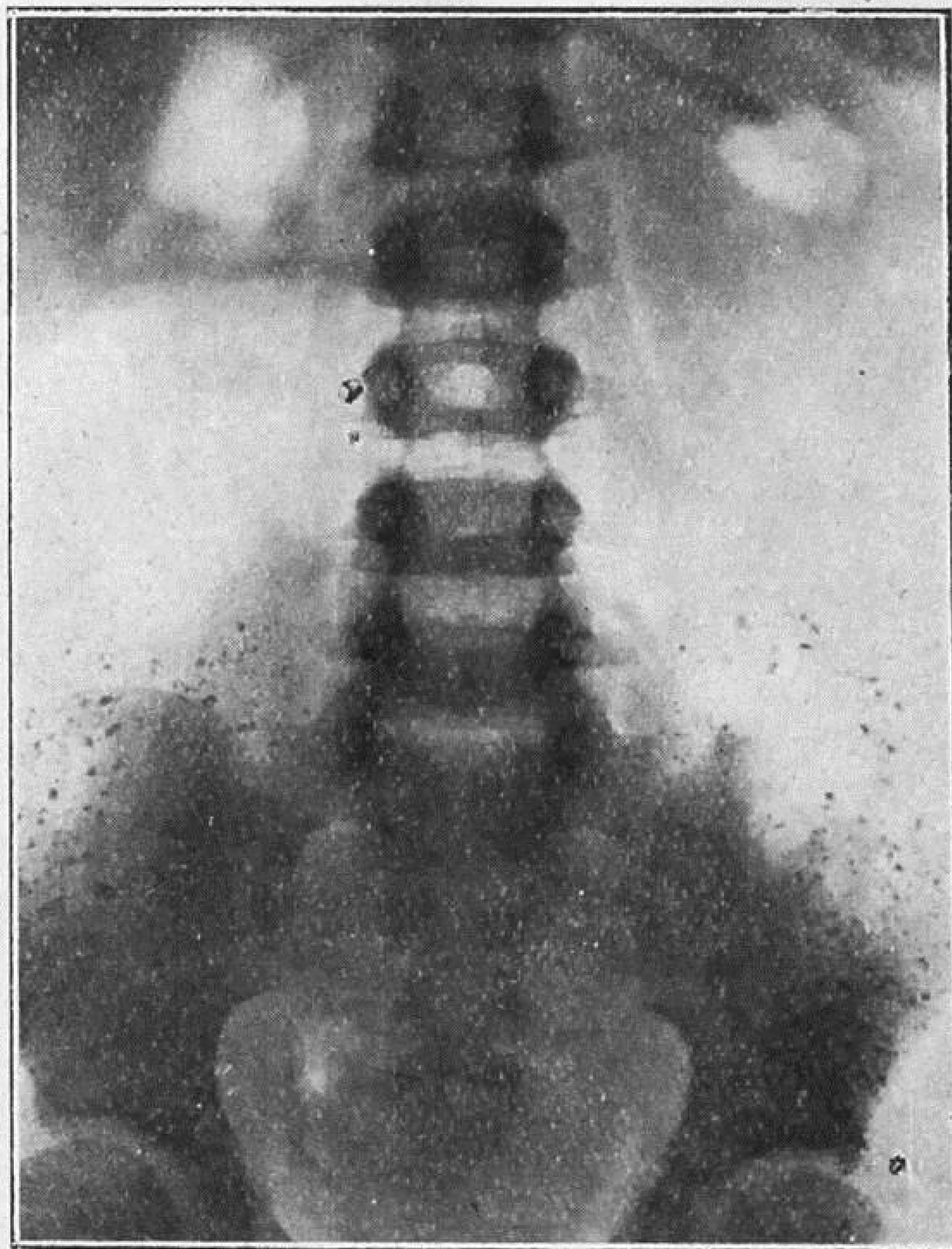


Fig. 5.

oggi confermato lo stato pressochè stazionario della malattia, con periodi di relativa calma e di riesacerbazioni, alla stessa guisa di quanto era stato osservato in clinica.

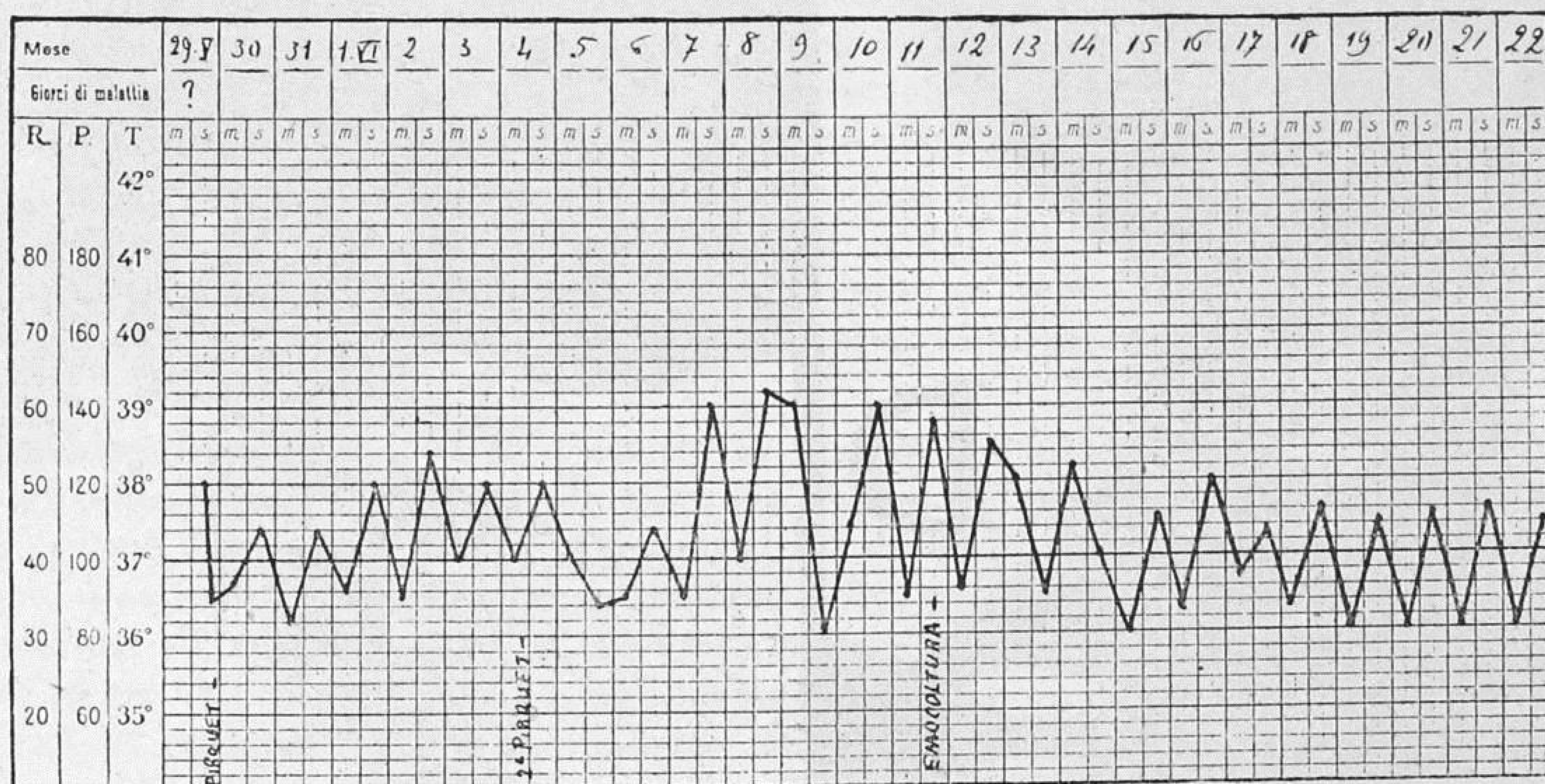


Fig. 6.

Nè alcun beneficio si è avuto dalla somministrazione metodica, fatta dietro nostro consiglio, di estratti di ghiandole a secrezione interna (tiroide, ipofisi, surreni).

Quello che ci ha indotto a render noto il caso sopradescritto è la sua relativa rarità, essendo la letteratura povera di casi consimili.

In Italia, infatti, non ne sono stati pubblicati che 6: 1 di Cozzolino, 1 di Lorenzini, 2 di Longo, e 2, i più recenti, di Micheli e Gamna. Un altro

caso del Cattaneo, potrebbe, secondo questi ultimi, rientrare nel novero, sebbene l'autore credette di poter escludere che si trattasse di morbo di Still, per la presenza di una adenopatia ilare notevolissima nel soggetto studiato.

La prima pubblicazione, quella cioè di Still, comparve nel 1897, ed in essa fu tracciato il caratteristico quadro morboso, desumendolo dall'esame di un gruppo numeroso di atropatie croniche infantili.

In seguito, in Inghilterra, ne furono pubblicati altri casi isolati, e nel 1924 ne riferì il primo constatato in Scandinavia lo Johannensen.

Nella letteratura tedesca se ne trovano una quindicina.

In Francia, invece, la letteratura in proposito è quasi del tutto negativa, e può ridursi alle forme di reumatismo cronico degli adulti, a tipo infettivo, con adenopatie multiple, descritte da Chauffard e Ramon quasi contemporaneamente allo Still, e ad un caso illustrato da Thiroloix nel 1926, da interpretarsi, secondo Micheli e Gamna, come morbo di Still genuino.

Probabilmente, tale scarsezza, può riportarsi, oltre alla reale rarità dei casi, anche al fatto che ancor oggi la forma morbosa non è da tutti accettata, preferendo molti di lasciarla conglobata nel complicato gruppo dei reumatismi cronici.

Micheli e Gamna, nel loro recente lavoro, hanno affrontato la questione, risolvendola, sulla base di dati validissimi, clinici e anatomo-patologici, a favore dell'identità della malattia in parola.

In realtà si tratta di una manifestazione morbosa caratterizzata da una triade sintomatologica sempre presente e costante: artropatie multiple, adenopatie generalizzate, e splenomegalia; così, come risulta nel nostro caso.

L'inizio di questo, e il successivo decorso, furono lenti, corrispondentemente a quanto descrisse lo Still, il quale però distinse anche un'altra forma ad inizio acuto ed andamento tumultuoso, alla stessa guisa di un grave attacco di reumatismo articolare acuto. L'età di inizio sarebbe più frequentemente quella della 2ª infanzia, o poco dopo, sebbene non manchino osservazioni in adulti. Dei 12 casi di Still, per esempio, in 8 la malattia si iniziò tra il 15° e 36° mese; al 3° anno quello di Köppe, Cozzolino e Köplick; all'11° anno il 1° di Micheli e Gamna.

Per quel che riguarda l'evoluzione ulteriore del morbo, lo Still distinse parimenti una forma protratta, con febbricole, durata mesi ed anni, ed una periodica con riaccensioni di febbri alte, intramezzate da periodi di febbricole o di apiressia. Talora si ebbero invece forme ricordanti ambedue tali tipi.

Un fatto osservato sovente è quello della riesacerbazione dei sintomi durante le riprese febbrili, accompagnata qualche volta dalla comparsa di esantemi cutanei, come nei casi di Köplick, Reinold, Lorenzini, e nel nostro, nel quale il paziente presentò una eruzione cutanea a piccole macule, quasi roseoliforme.

Esaminiamo ora brevemente i singoli sintomi:

Le artropatie sono, in genere, limitate all'inizio ad una o più grandi articolazioni, per diffondersi poi a quasi tutte le altre, comprese quelle piccole delle mani e dei piedi, le condro-costali (1° caso di Micheli e Gamna), le sterno-clavicolari (Longo e 2° caso di Micheli e Gamna) e quelle della colonna vertebrale (per es. nel tratto cervicale, come nel nostro caso).

Nonostante il turgore e la dolenzia notevoli, mancano i segni di versamento endoarticolare. L'arrossamento della cute può essere presente, come pure il reticolo venoso più sviluppato della norma.

Un carattere fondamentale dell'artropatia sarebbe quello di essere permanente fin dall'inizio, mentre nel nostro caso, se deve prestarsi fede all'anamnesi raccolta, si sarebbe verificata una remissione dopo il primo attacco. In ogni modo, la tumefazione articolare va soggetta a variazioni di intensità durante lo svolgersi della malattia.

Nel periodo di stato l'articolazione si presenta ingrossata, di consistenza pastosa, per l'ispessimento dei tessuti capsulari e periarticolari, mentre, di pari passo, si manifesta atrofia dei muscoli prossimiori, sì che la mobilità articolare va sempre più indebolendosi, fino ad aversi una rigidità vera e propria.

Le radiografie, praticate in corrispondenza delle regioni malate, mostrano il prevalere delle alterazioni capsulari e periarticolari.

A carico delle ossa, invece, non si notano che fatti di atrofia, per demineralizzazione, specie alle epifisi, con lesioni più rare delle zone osteo-cartilaginee, le quali, tardivamente, possono presentare usure ed ulcerazioni limitate.

Secondo Micheli e Gamna, si tratterebbe dunque di una « poliartrite in-« fettiva, primitivamente cronica, con manifestazioni per solito dominanti « a carico della capsula e dei tessuti periarticolari, e fenomeni abitualmente « limitati e tardivi di lesioni cartilaginee ed ossee, con artrite deformante « secondaria ».

Le adenopatie si presentano costanti, multiple, e, per lo più, simmetriche.

La grossezza della ghiandola si mantiene sempre in limiti discreti, non superando in genere quella di una nocciola, mentre gli altri caratteri sono rappresentati dalla consistenza duro-elastica, dalla mobilità, dalla non aderenza ai tessuti vicini, e dalla scarsa o nulla dolorabilità. Con le riprese febbrili anche la grossezza e la dolorabilità possono variare.

Lo studio istologico di tali gangli è stato fatto scarsamente e malamente. Solo nel lavoro di Micheli e Gamna si possono trovare dati esatti, concordanti per ambedue i loro casi.

La figura istopatologica dell'adenopatia del morbo di Still sarebbe rappresentata, secondo questi AA., da: « iperplasia di alto grado degli elementi « propri dei seni linfatici (endoteli e cellule del reticolo), e degli elementi « reticolari del tessuto linfatico propriamente detto, con presenza di plasma-« cellule e di elementi di essudazione; polinucleati neutrofili ed eosinofili, « e presenza di figure cariocinetiche negli elementi del reticolo ».

I rapporti tra le adenopatie e le artropatie hanno poi dimostrato come le prime siano secondarie e satelliti alle seconde, restando indenni gruppi ghiandolari profondi, non in connessione con regioni articolari.

Nessuna nota si rilevò mai che rammentasse la ghiandola tubercolosa, con assenza costante di germi acido-resistenti, e negatività degli innesti in cavie, e semine in terreni adatti.

La splenomegalia è il terzo dei sintomi costanti, seppure in qualche periodo della malattia il volume della milza possa diminuire, per poi riapparire durante le esacerbazioni.

Solo nel caso di Gleich questo sintomo si trova mancante.

Istopatologicamente si tratta di un tumore infettivo, con aumento e congestione della midolla, senza variazione nell'aspetto dei follicoli.

Still segnalò in alcuni suoi casi la presenza di un esoftalmo, notato in seguito anche da Pollitzer, Müncke, Reinold.

Anche nel nostro malato, come già dicemmo, esisteva un esoftalmo modico.

L'atrofia muscolare si può dire che non manchi in alcun caso, raggiungendo talora grado accentuatissimo (Longo).

Si tratta però di un'atrofia in rapporto all'inattività dei segmenti colpiti e al marasma. L'esplorazione elettrica riesce infatti sempre negativa.

Non vanno infine dimenticate le eventuali compartecipazioni al processo delle grandi sierose: pericardio e pleura, sopratutto in forma di esiti, come più volte si dimostrò al tavolo anatomico (Still, Köppe, Strauss, Iseke, Stoye, Micheli e Gamna ecc.). Nel nostro caso si trovano mentovate manifestazioni flogistiche peritoneali, ricorrenti ad accessi, ed è quindi logico farle rientrare nel novero di tali sintomi incostanti, ma indubbi.

Patogeneticamente si deve pensare che le sierose possano venire colpite dalla sepsi cronica alla stessa guisa delle ghiandole e della milza.

Per quel che poi riguarda lo stato generale dei soggetti malati di morbo di Still, si trova sempre una sua compromissione più o meno accentuata, mentre nei bambini si verifica un arresto nell'accrescimento, sino a giungere, nei casi più gravi, alla cachessia.

Non esiste un quadro ematologico caratteristico della malattia; ma l'anemia, di grado variabile, è sempre costante, a tipo secondario, e accompagnata da leucocitosi modica, neutrofila, o, più di rado, linfocitaria o monocitaria.

Nel caso di Goldstein la linfocitosi raggiunge l'84:100.

Dobbiamo infine ricordare come anche altri organi possano partecipare al processo, e tra questi il fegato, il quale fu trovato atrofico all'autopsia in uno dei casi di Micheli e Gamna; iperemico e con infiltrazione cellulare della capsula di Glisson nei casi di Strauss e Stoye, e in degenerazione amiloidea nel caso di Carrol e Velson.

Considerata ora la sintomatologia del morbo di Still, conviene parlare della diagnosi differenziale, poichè, specialmente nelle forme ad inizio acuto ed andamento tumultuoso, si può essere indotti a considerare altre malattie.

In tali forme, infatti, può essere inizialmente giustificato il sospetto che si tratti di un reumatismo poliarticolare acuto, ed allora il criterio di differenziazione più esatto, sarà rappresentato dalla nessuna efficacia della cura salicilica.

Anche la lues può dare manifestazioni articolari intense, con febbre, alla stessa guisa del reumatismo genuino, e non è infrequentissimo l'imbattersi in malati del genere, i quali pure non risentono affatto il salicilato sodico. Sospettata però l'etiologia specifca, ci soccorrerà la reazione di Wassermann, e il rapido beneficio della cura adatta.

Il reumatismo nodoso, non del tutto raro anche nei bambini, è caratterizzato dalla presenza di piccoli nodi presso le articolazioni e lungo i tendini. Comunque, rientra, patogeneticamente e terapeuticamente, nel quadro morboso del reumatismo poliarticolare.

Le artropatie gottose sono proprie dell'età adulta, e quelle neurogene (tabe, siringomielia ecc.), sono addirittura sconosciute nei bambini.

L'artrite gonococcica è per lo più limitata ad una sola articolazione, e

più spesso al ginocchio, all'anca e a quelle piccole degli arti. Dall'anamnesi del malato risulterà poi una blenorragia dell'apparato genitale, o degli occhi.

Le artriti postinfettive (polmonite, empiema, scarlattina ecc.), si escludono facilmente per l'assenza dell'infezione precedente e per il decorso; mentre quelle della porpora e dell'emofilia si escludono per l'assenza di manifestazioni mucose e cutanee, di ben altra entità di quelle lievissime riscontrate talora durante le riesacerbazioni del morbo di Still.

Per quanto riguarda la tubercolosi, non è difficile differenziare il fungo articolare, il quale colpisce in genere una sola articolazione, mentre la cutireazione, specie se ripetuta più volte, riesce di grande ausilio, nella stessa guisa dell'esame radiologico, che mette in evidenza focolai di lesione ossea ben definiti.

Più difficile può riuscire invece la differenziazione con una forma di reumatismo cronico tubercolare tipo Poncet.

Tale concetto di reumatismo tubercoloso fu emesso inizialmente da Grocco e Bozzolo, e poi ripreso nel 1901 dal Poncet e da Leriche, i quali lo estesero notevolmente, sì che dopo di loro numerosissimi furono i casi pubblicati. Di questi, però, pochi restano i probativi, suffragati dalle ricerche di laboratorio collaterali, quali ad esempio l'infettività per la cavia del liquido endoarticolare inoculato. Nel morbo di Still, invece, la cutireazione è costantemente negativa, e la semina e l'innesto dei prodotti morbosi restano senza risultato alcuno.

Nonostante tale apparente chiarezza diagnostica e sintomatologica, non si è tuttavia ancora riusciti a raggiungere l'accordo dagli autori, per quanto riguarda il problema patogenetico, dalla risoluzione del quale dovrebbe derivare la conferma del diritto del morbo di Still ad essere considerata entità clinica a sè.

Per alcuni infatti, non si tratterebbe che di una forma di reumatismo articolare cronico dell'età infantile.

Rhonheimer, ad esempio, la giudica senz'altro un'« artrite deformante giovanile », sostenendo un'etiologia neurogena e spiegando il tumore di milza come dovuto ad infezioni intercorrenti.

Anche Czerny è del parere che non si possa parlare di un quadro morboso « sui generis ».

Bauer sostiene la base costituzionale, e Ibrahim l'identifica con la poliartrite cronico-infettiva dei bambini.

Un gruppo di autori inglesi ed americani insiste invece sulla importanza fondamentale di primitive infezioni legate alla esistenza di quei focolai cronici tonsillari o dentali, ai quali si annette ora tanto valore.

Vi è finalmente un altro gruppo numeroso (Bauer, Cozzolino, Pollitzer, Mülhofer, Cattaneo, ecc.) che sostiene il rapporto della malattia con l'infezione tubercolare, facendola rientrare nelle forme di poliartrite cronica del tipo Poncet, di una poliartrite cioè tossica per manifestazione tubercolare flogistica, senza bacilli nè tubercoli.

Se ora si volesse prendere in esame il nostro caso, per vedere se fosse possibile di considerarlo come l'esponente di qualcuna delle vedute patogenetiche che precedono, non sarebbe difficile giungere alla esclusione di ognuna di esse.

La denominazione di « artrite deformante giovanile » è infatti troppo semplice, nè può appagare, in quanto ci presenta un quadro eccessivamente

generico, inglobante molti sottotipi, che viceversa si distanziano l'uno dall'altro per le diversità di insorgenza, andamento e sintomatologia.

In quale altra forma di artrite cronica infantile si può invero riscontrare la peculiare costanza sintomatologica offerta dal morbo di Still?

Prescindendo poi da tutti i segni che parlano per una malattia ad andamento squisitamente infettivo, è sufficiente limitarsi all'esame dei reperti radiologici.

Non si comprenderebbe così un'artrite cronica, anche d'intensità media, nella quale non si mettesse in evidenza radiologicamente qualcuno dei segni di lesione dei capi articolari.

Nel morbo di Still, invece, tutto si riduce quasi unicamente ad una atrofia ossea più o meno spiccata, senza lesione apprezzabile dell'apparato articolare vero e proprio. Tanto è vero che, nel nostro caso, esistevano ad esempio fenomeni dolorosi così netti a carico del segmento cervicale, da obbligare il paziente a conservare una posizione coatta del collo. Ebbene, la radiografia escluse qualsiasi lesione osteo-articolare delle vertebre, sì che la fenomenologia non potè riportarsi altro che a flogosi dei tessuti periarticolari. L'ipotesi di Bauer, di malattia su base costituzionale, ci sembra anche insostenibile, perchè nessun dato positivo possiamo apprendere dalla letteratura del morbo di Still, che suffraghi tale veduta.

Noi abbiamo voluto, del resto, saggiare nel nostro infermo la sensibilità del suo sistema nervoso vegetativo, sottoponendolo a prove funzionali, le quali, come risulta dai dati ottenuti, non misero in evidenza nessun netto squilibrio nè del simpatico nè del parasimpatico.

Anche la terapia endocrina, praticata coi principali estratti di ghiandole a secrezione interna, è restata senza effetto alcuno.

Nè maggiormente valida ci sembra l'ipotesi degli autori inglesi e americani, i quali mettono a fondamento del morbo l'esistenza di focolai settici dei denti, tonsille, ecc... In nessun caso della letteratura consultata, infatti, si trovano mentovate lesioni di tali organi così nette, da collocarle sulla base dell'edificio patogenetico. Solo Manning e Fasset avrebbero osservato un miglioramento di sintomi, in un caso di morbo di Still, trattando un'alveolite ed una otite purulenta, e rimuovendo alcuni denti guasti, di cui soffriva l'infermo; ma non è da escludersi che possa essersi trattato di una di quelle remissioni della malattia, le quali avvengono anche spontaneamente, protraendosi per un periodo più o meno lungo.

Nel nostro caso le fauci, le cavità nasali e le orecchie erano indenni da infermità, e non esisteva che una carie di modico grado. Sarebbe difficile pensare come, data l'estrema frequenza della carie dentaria, la quale può dirsi non risparmi nessun individuo, sia viceversa tanto raro osservare affezioni sul tipo del morbo di Still.

L'unico punto più discutibile resta quello della forma tubercolare, del tipo Poncet, per qualche analogia patologica a carico delle articolazioni colpite.

Ma, in primo luogo, prescindendo dalla possibilità che un soggetto portatore di una qualsiasi manifestazione tubercolare, quale ad esempio l'adenopatia ilare, presenti contemporaneamente anche uno stato morboso di altra natura, quali argomenti validi confortano questa ipotesi?

E' mai possibile, domandiamo, anche considerando il solo nostro caso, simile agli altri per tanti punti di contatto, che un'infezione tubercolare protraentesi per mesi ed anni con periodi di febbre intensa, non finisca per

danneggiare in modo ben diverso lo stato generale del malato, inducendo per lo meno un grado notevole di anemia?

E' possibile che, ammessa tale origine, in nessun caso si sia manifestata alcuna di quelle complicanze caratteristiche e fatali della infezione tubercolare?

Qui, invece, tutte le ricerche in tal senso furono negative, sia in vita, sia dopo morte.

Noi non trascurammo di praticare le prove allergiche, ripetendole anche durante un periodo di relativa apiressia, e sempre senza resultato alcuno, come del resto constatarono altri ricercatori. Ora, conviene dar peso anche a tale reperto, considerando quanto valore assuma in un individuo che ha superata la 1ª e la 2ª infanzia una cutireazione ed una intradermoreazione negative.

Non risulta infine che mai sia stata descritta una forma del tipo Poncet manifestantesi con una sintomatologia analoga a quella del morbo di Still.

Ecco dunque come, vagliate in senso negativo tutte queste varie ipotesi, ci sembra di non essere nell'assurdo considerando il morbo di Still come un'entità nosologica a sè, ed etiologia specifica, di tipo nettamente infettivo.

A favore di tale concezione, suffragata dalla validissima autorità di Micheli e Gamna, ai quali, come dicemmo, si deve lo studio più recente e completo, si può addurre, riepilogando, il fatto della costanza assoluta, in tutti i casi descritti, della triade sintomatica: artropatie, adenopatie multiple e splenomegalia, che conferisce alla malattia una fisionomia spiccata e originale; senza dimenticare l'importanza di altri sintomi concomitanti, tra cui l'eventuale flogosi a carico delle grandi sierose.

Notevole valore, in tal senso, sarebbe da attribuire anche al reperto di Micheli e Gamna, i quali, studiando i loro casi, misero in evidenza la comparsa di cellule endotelioidi e linfocitoidi nelle prime goccie di sangue estratto dopo lo stropicciò del lobulo auricolare.

Purtroppo manca ancora la conferma batteriologica di una simile veduta patogenetica, per quanto in qualche lavoro sull'argomento se ne trovino dei cenni discordanti l'uno con l'altro.

Reinold e Stoeber avrebbero infatti trovato uno streptococco « viridans », in un loro malato di morbo di Still, deceduto in seguito a broncopolmonite. Ma non è il caso d'insistere sulla mancanza di nessi clinici tra questa malattia e l'endocardite lenta, espressione della sepsi da viridans.

Anche Strauss, illustrando l'ultimo suo caso (1926), parla di una sepsi lenta da streptococchi a virulenza attenuata provocanti una speciale reazione del mesenchima, ad alterazioni endocrine.

Più importante sarebbe poi il caso di Stoye, il quale ottenne dal sangue cardiaco di una bambina di 5 anni, morta dopo aver sofferto di un morbo di Still caratteristico, uno streptococco non emolitico, mentre le emocolture in vita erano state sempre negative.

Ciò si accorderebbe con i resultati di Iseke, e parlerebbe per una etiologia cronico-settica del morbo di Still.

Nel caso suddetto di Stoye si notò la comparsa di focolai tipici di sclerodermia, uno dei quali secondario ad un preesistente nodulo reumatico sottocutaneo. Anche microscopicamente si dimostrò il progredire della flogosi cronica dal sottocutaneo alla cute; quindi, mettendo tale reperto in

connessione con quanto fin qui è stato scritto sull'argomento, l'A. ha creduto di interpretare questa manifestazione sclerodermica eventualmente comparsa in un morbo di Still, come il resultato di una infezione streptococcica cronica.

La sclerodermia a focolaio, infatti, sarebbe un prodotto di flogosi infettiva, legata a malattia reumatica o simile, pur non escludendo la possibilità di etiologia diversa, per altri casi consimili.

Stoye raccomanda, in conclusione, la pratica dell'emocoltura durante la malattia, usando il metodo di arricchimento di Schottmüller su agar zuccherato.

Nel nostro caso, come si è già detto, l'emocultura ha dato esito nettamente negativo.

Per quanto riguarda la prognosi del morbo di Still, si può dire, alla stregua della disamina dei casi pubblicati, che si tratta di una malattia a decorso tipicamente cronico, in cui la morte sopravviene per lo più per malattie intercorrenti, tra le quali frequenti la polmonite, la bronco-polmonite e la tubercolosi.

Non è però escluso che possa verificarsi un arresto di sintomi morbosi, o, addirittura, una guarigione vera e propria, come sarebbe accaduto nel 1° caso di Micheli e Gamna, guarito da oltre 2 anni.

Anche Stock ha riferito di un'altra guarigione, constatata da oltre dieci anni.

Per la cura sono stati provati medicamenti e mezzi fisici svariatissimi, con resultati scarsi o nulli.

E' stata così usata l'opoterapia timica e tiroidea, la terapia iodica, la stasi alla Bier, la diatermia, ecc.

Nel caso di Manning e Fasset si sarebbe avuto, come si è già detto, un miglioramento notevole in seguito al trattamento curativo di una otite e alveolite purulenta coesistente, ed alla rimozione di alcuni denti guasti.

Altre volte avrebbe giovato la proteino-terapia (Thursfield).

Il 1° caso di Micheli e Gamna, infine, sarebbe guarito in seguito ad iniezioni di sulfarsenol.

In sostanza, si può dire, che la diversità delle cure usate rispecchia nettamente il disaccordo degli autori riguardo al problema etio-patogenetico del morbo di Still.

Al termine di questa breve rassegna vogliamo richiamare l'attenzione sopra un singolare reperto patologico descritto nell'esposizione del nostro caso.

Si tratta cioè del rinvenimento radiologico di una spina bifida occulta, esistente nel segmento cervicale e in quello sacrale della colonna vertebrale del nostro infermo.

Per quanto siano ben conosciute le alterazioni trofiche dei tessuti, dipendenti da tale malformazione, ci guarderemmo bene dal mettere in rapporto le lesioni osteo-articolari del nostro malato, con la sua spina bifida.

Ci sembra infatti che il quadro morboso presentato da questi rientri in modo così completo in quello descritto sotto il nome di Still, da non permettere di ricorrere ad altre interpretazioni patologiche, per spiegarne l'insorgenza, il decorso, e gli esiti sino ad oggi conosciuti.

Forse, a voler sottilizzare, non si potrà escludere una influenza deleteria esercitata dalla spina bifida, su alcune articolazioni, sì da crearvi un « locus minoris resistentiae » ove, in secondo tempo, il processo infettivo abbia potuto con maggior facilità attecchire.

Comunque insistiamo nel giudicarla piuttosto come una evenienza fortuita, la quale però non trova riscontro in nessuno degli altri casi sin qui descritti, sì da invogliare a ricercarla eventualmente nei casi avvenire.

RIASSUNTO.

L'A. stima di un certo interesse il riferire sopra un caso di morbo di Still, per la relativa rarità delle osservazioni esistenti in proposito, e prende l'occasione per gettare uno sguardo sintetico su quanto sino ad oggi si conosce dell'argomento, esprimendo poi la propria convinzione che si tratti di una malattia a sè.

Nota. — All'atto di consegnare il presente lavoro alla stampa, è venuta a nostra conoscenza la pubblicazione di un altro caso di M. di Still, studiato da R. Simonetti in un bambino di anni 5 e mezzo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Beltz. Münch. Med. Woch., p. 1098, 1921.
2. Carrol e Nelson. Arch. of Ped., n. 3, 1927.
3. Cattaneo. Rel. 14° Congr. Soc. It Ortopedia; La Med. Ital., n. 4, 1924.
4. Chauffard e Ramon. Rif. da Pollitzer, Med. Klin., n. 41, 1914.
5. Copeman. Proc. Roy. Soc. Med., 20:37, luglio 1927.
6. Cozzolino. Pediatria, 1913.
7. Czerny. Jahrb. f. Kinderkeilk., Bd. 76, 1912.
8. Gleich. Arch. of Pediatr., Bd. 41, n. 11, 1924.
9. Goldstein. Med. Klin., 43, 1924.
10. Herman. Orvos. Set'l., 1355, nov. 1927.
11. Hirsch. Deut. Med. Woch., n. 32, 1926.
12. Janzen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 90, p. 255, 1919.
13. Jbrahim. Zeitschr. f. Orthop. Chir., 34, 213, 1914.
14. Johannensen Act. Ped., vol. II, p. 354, 1924.
15. Iseke. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 35, 1923.
16. Koeppe. Ibid., Bd. 76, 1912.
17. Koeplick. Arch. of Ped., v. 27, 1910.
18. Levin. Trans. Univ. Michigan. Ped. a. Inst. Dis. Soc., n. 52, 1927.
19. Longo. Riv. Clin. Ped., n. 15, 1917.
20. Lorenzini. Boll. Sc. Med. Chir., Bologna, n. 4, 1916.
21. Manning e Fasset. Arch. of Ped., n. 6, 1914.
22. Micheli e Gamna. Minerva Medica, 1-2, 1928.
23. Müllhofer. Dissert. Erlangen, 1918.
24. Müncke. Med. Klin., n. 43, 1924; e Ibid., n. 22, 1926.
25. Piske. Ibid., n. 48, 1913.
26. Pollitzer. Ibid., n. 41, 1914.
27. Reinold e Stoeber. Monatschr. f. Kinderheilk., Bd. 31, H. 6, 1926.
28. Rhonheimer. Jahrb. f. Kinderheilk., 85, 173, 1917.
29. Rossdall. Proc. Roy. Soc. Med., 21-33, gennaio 1928.
30. Simonetti R. Riv. Clin. Ped., XXVIII, 1, p. 22.
31. Still. Albutts System of Med., vol. 3, p. 102. London, 1897.
32. Stock. Inaug. Dissert., Kiel, 1924.
33. Stoye. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 41, H. 4, 1926.
34. Strauss. Med. Klin., n. 21, 1915; Ibid., n. 33, 1918; Ibid., n. 33, 1926.
35. Thiroloix. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, n. 22, 1926.
36. Thursfield. Arch. of Dis. Child., n. 9, 1927.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. Ascoli, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1° Settembre 1930 Num. 9

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - G. Quarelli: *Spasmo di torsione ed avvelenamento professionale da solfuro di carbonio.* — II. - G. Vercelli: *Riflessi d'automatismo agli arti superiori e loro irradiazione.* — II. - E. Jacarelli: *Sopra un caso di tumore (tubercoloma) dell'emisfero cerebellare sinistro.* — IV. - P. Berri: *Sopra un caso di emorragia meningea.*
RIVISTA SINTETICA. — G. Ayala: *Sulla etiologia e la cura della sclerosi a placche.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica delle Malattie Professionali della R. Univ. di Torino
Ospedale Maggiore di San Giovanni Battista e della Città di Torino

Spasmo di torsione ed avvelenamento professionale da solfuro di carbonio.

Prof. G. Quarelli, direttore inc. e primario.

Le prime descrizioni del quadro sintomatologico dello spasmo di torsione furono fatte da Schwalbe-Ziehen (1908-1910) ed in seguito da Oppenheim nel 1911; la letteratura di questa sindrome particolare si è arricchita di un numero considerevole di osservazioni più o meno tipiche. Specialmente interessante e completa è quella di Kurt Mendel del 1919, il quale si è sforzato di sostenere l'autonomia neurologica dello spasmo di torsione, autonomia che, prima e dopo di Mendel, era stata vivamente contrastata.

L'argomento dello spasmo di torsione è stato, come è noto, oggetto di una importante relazione (Wimmer) e conseguente discussione alla riunione neurologica internazionale di Parigi nel giugno 1929 ed è specialmente a questa che io intendo riferirmi in questo momento, poichè data la particolarità ed unicità probabile, per quanto concerne l'etiologia, del caso da me studiato, non è di particolare interesse che io abbia da soffermarmi sulla precedente letteratura dell'argomento.

Nel suo rapporto Wimmer si è proposto di studiare se lo spasmo di torsione presenta bene l'autonomia neurologica attribuitagli da Kurt Mendel e che dovrebbe essere basata sopra la uniformità del quadro sintomatologico, sulla evoluzione clinica, sulle alterazioni anatomopatologiche e le condizioni etiologiche.

Dal lato sintomatico si tratta fondamentalmente di una distonia o di una alternanza più o meno continua di innervazione ipo od ipertonica dei mu-

scoli delle differenti parti del corpo che interviene bruscamente o, più sovente, lentamente: essa porta in gioco quasi incessantemente dei movimenti involontari, incoordinati, disarmonici, talora ad andamento coreo-atetosico e più frequentemente sotto forma di torsioni lente, toniche, bizzarre, che colpiscono di preferenza i segmenti prossimali dei membri, i muscoli del tronco e del collo. Lo stato distonico scompare durante il sonno. Nel riposo assoluto, per lo meno al principio, l'azione muscolare volontaria mette in gioco i disturbi di sinergia muscolare e condiziona queste distonie di attitudine, particolarmente le disbasie lordotiche così frequenti.

Le attitudini dello spasmo ricordano talora quelle della rigidità dei decerebrati più volte la sindrome spasmodica presenta delle cinesie paradossali. Talvolta il quadro si può limitare a questi movimenti tipici di contorsione, a queste attitudini distoniche, ma più sovente esso è ben più complesso. Si è segnalata l'esistenza di un miscuglio di movimenti polimorfi, ricordanti l'atetosi, la corea, le mioclonie, i tics, i tremori, le contratture, la rigidità progressiva. I malati possono presentare i disturbi della parola, della deglutizione, accessi di riso spasmodico, disturbi psichici o segni neurologici di disturbi pupillari, sintomi di eccitazione piramidale (presenza del fenomeno di Babinski).

Questo quadro si arricchisce ancora di altri tratti semiologici che non gli appartengono in proprio; nel caso dello spasmo di torsione ha niente di patognomonico; al contrario esso è assai vicino a quello delle altre sindromi extrapiramidali, quali la malattia di Wilson, le lesioni da CO e quelle da Mn., la pseudosclerosi, l'atetosi pura ed anche forse il parkinsonismo e la corea di Huntington, rischiarando il problema anatomo-patologico un tempo tanto discusso sulla unicità delle lesioni striate e sulla possibile compartecipazione della corteccia cerebrale.

Dal lato clinico la maggioranza dei casi non è stata studiata molto a lungo; nei pochissimi in cui la malattia è stata studiata sufficentemente, si è visto altri stadi precedere lo spasmo o succedergli: parkinsonismo, la rigidità Wilsoniana, l'atetosi. Si può dunque dire con Souques, Crouzon e Bertrand, che hanno riferito un caso tipico, che l'autonomia clinica è molto discutibile.

Dai dati anatomopatologici risulterebbe che essi non dànno maggiormente una individualità allo spasmo di torsione, poichè si trovano quasi sempre delle alterazioni macroscopiche od istopatologiche analoghe a quelle della malattia di Wilson o della pseudosclerosi, lesioni del fegato essendo frequenti.

Nei casi di Cassierer e Bielschowsky, l'esame del cervello ha dimostrato un processo degenerativo acuto delle cellule ganglionari che colpiva di preferenza quelle del corpo striato. Non esisteva alterazione di sorta del fegato. Dal punto di vista clinico questo caso, secondo Wimmer, sarebbe non del tutto probativo. Le stesse riserve egli farebbe quanto all'osservazione anatomo-clinica di Richter, di cui il carattere atipico del quadro sintomatico e l'evoluzione clinica è contestata dall'osservatore stesso. Esisteva in questo caso una emiparesi spasmodica; all'autopsia si constatava una forte degenerazione cronica e progressiva delle cellule nervose del cervello con accentuazione pronunciata a livello del corpo striato, del *globus pallidus*, che però era leggermente colpito. Reazione assai debole della nevroglia. Qualche infiltrato perivascolare dovuto a linfociti. Il fegato non presentava alterazioni patologiche.

Richter non sarebbe troppo preciso nella valutazione neurologica del suo caso. Egli lo qualifica qualche volta come: « il primo caso anatomo-clinico di spasmo di torsione sicuro », ma poi ammette che la sindrome di spasmo di torsione non sarebbe tale da bastare per una base a tutto un gruppo patologico omogeneo, ma avrebbe dei rapporti stretti colla corea cronica progressiva e coll'atetosi. Di più egli non trova delle differenze essenziali tra il substrato anatomico delle forme croniche progressive e quello dello spasmo di torsione.

Richter stima che lo spasmo di torsione appartiene, colle coree croniche progressive e l'atetosi doppia, alle degenerazioni autoctone del corpo striato. È questa una designazione secondo Wimmer, imprudente e non sembra spiegare la nozione di uno spasmo di torsione « sui generis ». Secondo Wimmer, nè nel caso di Cassierer e Bielschowsky, nè in quello di Richter, le alterazioni anatomo-patologiche presentano una specificità tale da poter dare una base anatomo-patologica della pretesa autonomia nosologica dello spasmo di torsione. Ad ogni modo bisogna tenere conto che l'assenza di lesioni del fegato nei casi di Cassierer e Bielschowsky e di Richter, non sono in grado di portare a delle conclusioni probative, visto che tali lesioni epatiche possono fare difetto, qualche volta, nella malattia di Westphal-Strumpell (Maas, Wimmer). D'altro lato, nei casi di corea cronica, Schelferband, Babonneix e Vidiez, hanno dimostrato la presenza di lesioni del fegato.

*
* *

Dal lato etiologico, lo spasmo di torsione non ha una unica etiologia: qui, a fianco di forme dette idiopatiche e di forme rientranti nel quadro della degenerazione lenticulo-epatica, si constatano sopratutto delle forme puramente esogene di natura tossi-infettiva, sopratutto l'encefalite infettiva, la febbre tifoidea, la scarlattina, la difterite, ecc.

I sei casi riferiti da Wimmer alla riunione internazionale neurologica sopradetta, si possono ripartire, dal lato etiologico, come segue:

In un caso l'autopsia ha dimostrato delle degenerazioni epatolenticolari; in due casi era certa l'origine post-encefalitica; in un altro caso la stessa origine era probabile; in un 5° caso l'emisfero destro presentava nella sua parte fronto parietale una cavità cistica che dava l'impressione di una malformazione congenita che aveva compressi e distrutti i ganglii striati; quanto al 6° caso, che aveva incominciato coi primi mesi della vita, il traumatismo ostetrico era assai probabile. Infine la possibilità di una predisposizione striata, ereditaria, non può essere nè completamente rifiutata nè completamente stabilita.

Le osservazioni recenti hanno modificato su qualche punto le nostre conoscenze. Esse hanno provato fra altro, che l'opinione che è stata emessa nelle prime discussioni di questa singolare malattia (Oppenheim, Flatau e Sterling) e concernenti la sua evoluzione progressiva e continua, esige una certa revisione, perchè esistono delle osservazioni con delle regressioni considerevoli (Maas, Marotta), ciò che rende la prognosi della malattia meno sfavorevole di quanto lo era al principio. Inoltre è stato dimostrato che la sintomatologia di questa malattia non è completa e che esistono delle forme parziali, atipiche e monosintomatiche.

Wechsler e Brock hanno dimostrato, sopra un materiale personale esteso, che a lato della forma abituale della malattia del tipo distonico-ipercinetico,

esiste una modificazione clinica della fisonomia nettamente ipertonocinetica, con tutta una serie di frammenti e di variazioni della sindrome di *decerebrate rigidity* (Sherrington-Wilson) e che tra queste due categorie vi sono delle forme diverse di transizione.

Crouzon, Thèvenard e Gilbert-Dreyfus, hanno descritto il tipo ipotonico e Chiari il tipo unilaterale dello spasmo di torsione.

Esistono infine nella letteratura delle osservazioni frammentarie con localizzazione speciale della costellazione spasmodica: notamente il tipo pelvico, delimitato dagli autori americani (Jeliffe, Fraenkel, Collier) sotto il nome di torcipelvis ed il tipo superiore rispondente a certe forme di torcicollo spasmodico (Cassier, Ewald, Maliva, Navarro). Ma tutte queste modificazioni, come rileva bene Sterling, non completano l'esteso quadro clinico dello spasmo di torsione. Orbene, la grande epidemia di encefalite letargica che ha infierito nel 1918 e nel 1919 in tutti i paesi del mondo, come giustamente fa rilevare Sterling (*Revue Neurologique*, pag. 937, 1929, tra le sue numerose conseguenze ed i fenomeni consecutivi, ha presentato una quantità di volti fra cui delle sindromi cliniche assolutamente analoghe allo spasmo di torsione. E' così che si è posto per la prima volta il problema dello spasmo di torsione sintomatico come equivalente di spasmo di torsione idiopatico conosciuto nel passato. D'altra parte, qualche osservazione recente ha provato che l'encefalite epidemica non è la causa unica che ha potuto condizionare le sindromi sintomatiche dello spasmo di torsione, ma che può evolversi anche nel corso di malattie diverse per una causa congenita od acquisita, acuta o cronica. Sterling ha attirata l'attenzione sopra una forma speciale non ancora conosciuta di spasmo di torsione sintomatico che si sviluppa sopra un fondo di alterazioni senili del cervello.

Ai quadri delle sindromi extrapiramidali acute dell'età senile e delle sindromi extrapiramidali croniche dell'età stessa, occorre aggiungere le sindromi distoniche senili.

Questo Autore porta due osservazioni personali:

Nella prima si tratta di una donna di 69 anni nella quale la sindrome distonica si era sviluppata insidiosamente senza cause distinte apprezzabili. Gli spasmi erano localizzati principalmente al livello della regione addominale e del bacino, con un effetto locomotore ricordante « l'annaspamento senza partecipazione delle mani », « la danza del ventre » e, più sovente, gli « spasmi cinici ». (Gedet de Gassicourt).

Tutti i sintomi di questa malata rispondevano strettamente al quadro clinico conosciuto sotto il nome di tortipelvis che costituisce un equivalente clinico del torcicollo spasmodico al livello dei segmenti inferiori del corpo che corrisponde nella sua forma generalizzata alla sindrome di spasmo e di torsione.

Nel secondo caso l'osservazione concerne un uomo di 68 anni di cui il quadro clinico si è installato sotto forma apoplettica; la sindrome ipercinetica era molto più complicata e presentava cinque gruppi di composti spasmodici:

1°) dei movimenti involontari del platisma mioide corrispondente al carattere del tic spasmodico;

2°) dei movimenti dei muscoli della faccia, di cui la natura poteva essere determinata come pseudo-espressiva;

3°) dei movimenti pseudo-spontanei (Kleist) delle estremità superiori ed inferiore destra;

4°) dei movimenti coreo-atetosici delle due estremità inferiori;

5°) dei movimenti spasmodici dei più evidenti delle estremità superiore sinistra e della lingua, i quali lasciavano distinguere facilmente gli elementi dello spasmo permanente e dello spasmo mobile, con effetto di contrazioni e, sopratutto, di torsioni.

Tutta questa sindrome estremamente complicata, corrisponde alla forma generalizzata e molto avanzata di spasmo di torsione con supplemento di dolori unilaterali persistenti di carattere nettamente centrale ed indicante la partecipazione del talamo ottico al processo morboso.

Come si vede, le due osservazioni si distinguono l'una dall'altra per il carattere della malattia, poichè la prima si è sviluppata impercettibilmente, mentre l'altra si è installata sotto forma apoplettica ed in seguito per la localizzazione della ipercinesia spasmodica limitata nella prima alla regione addominale e generalizzata nell'altra.

Quello che avvicina, al contrario, le due osservazioni, è l'età senile nella quale si sono iniziate la prima volta con fenomeni spasmodici, l'assenza dei sintomi anteriori di encefalite epidemica, ed il carattere nettamente stazionario della malattia senza progressione qualùnque nel corso di una osservazione di parecchi anni.

Ho ritenuto interessante riferire queste due osservazioni poichè, a sostegno della tesi che svolgerò pel caso clinico da me osservato di spasmo di torsione da intossicazione professionale lenta da solfuro di carbonio, esse vengono ad allargare il quadro etiologico di questa interessante sindrome clinica provando che la diagnosi di spasmo di torsione idiopatico deve essere eliminata poichè tale denominazione esprime il concetto che tale malattia sia per eccellenza progressiva e che il suo inizio corrisponda all'età infantile, cosa che evidentemente non avvenne nei due casi di spasmo senile.

La sindrome dunque di spasmo di torsione nelle osservazioni cliniche di Sterling, deve essere determinata come una singolare ipercinesia extrapiramidale sintomatica dell'età senile.

D'altronde l'analisi della letteratura indica che la sindrome di spasmo di torsione sintomatico non appartiene nella clinica neurologica ai fenomeni eccezionali.

Per la prima volta sono stati messi all'ordine del giorno della grande epidemia di encefalite letargica, tra le cui numerose sequele si può elencare, fra altro, le sindromi di spasmo di torsione sintomatico. Delle osservazioni di questo genere sono state pubblicate da Froment e Carillon, Szumlauski e Courtois, Guillain e Girot, Sterling, Morgue, Bing e Schwartz ed altri.

Alla stessa categoria appartengono i casi di torcicollo spasmodico sintomatico che si svolge in seguito ad encefalite epidemica, fatto sul quale l'attenzione è stata attirata da Fribourg-Blanc e Picard, Guillain e Girot, Sicard, Haguenare e Post, Morawiecka.

Più rare decisamente sono le sindrome distoniche sintomatiche consecutive ad altre malattie infettive acute come il morbillo, la difterite, la pertosse (osservazione di Collier, Lwoff, Cornil e Targowla) e croniche come la encefalite cronica, non epidemica (osservazione di Wimmer) e la meningoencefalite (osservazione di Devis e Contamin). Kleist e Hertz hanno osservato queste sindromi sotto forma congenita come l'espressione della regressione profonda del cervello; Marotta come conseguenza di alcoolismo cronico, di una intossicazione cronica cioè, come ho osservato nel mio caso; Itzenko e

Wartemberg, come quadro clinico svolgentesi nell'atetosi doppia; Zolotwa come l'espressione di una diplegia cerebrale; Juster e Navarro e Marotta come conseguenza di lesioni sifilitiche del cervello.

Non possediamo ancora dei dati concernenti le lesioni anatomiche delle sindromi distoniche sintomatiche, mentre che la letteratura dispone già di qualche dato istopatologico concernente lo spasmo di torsione idiopatico. La natura di queste lesioni dipenderà certamente dal carattere di nocività esogena che condiziona l'evoluzione delle sindromi distoniche sintomatiche, mentre che la distonia idiopatica ha per ruolo principale dei momenti di natura endogena. Tuttavia il processo fondamentale, anche nelle distonie sintomatiche, deve essere supposto in un disturbo del sistema striato, mentre che le lesioni di altri territori (il grande sistema cerebello-rubro-strio-talamo-fronto-subtalamo-spinale, secondo la definizione di Marotta) non può spiegarci la patogenesi di una serie di fenomeni atipici ed accessori (Sterling).

Fedele Negro, ricordando che recentemente Magalhaes Lemos osservò in un parkinsoniano encefalitico una mogigrafia spastica che interpretò come crisi parossistiche di ipertonicità parkinsoniana e ne attribuì la causa ad una lesione del corpo striato, tuttavia senza interpretarne il meccanismo fisiopatologico, molto opportunamente per la scienza italiana fà rilevare che questa non è una nuova concezione: la priorità infatti, di avere attirata l'attenzione dei clinici sopra questa ultima varietà di crampi professionali come manifestazioni episodiche della malattia di Parkinson è dovuta a Camillo Negro che fin dal 1907, in un articolo comparso nella rivista neuropatologica, scriveva che dallo studio da esso fatto di un grande numero di casi clinici, apprese che un episodio sintomatico assai frequente, della paralisi agitante era costituito da un sintomo analogo a quello della mogigrafia spastica. Non è punto raro che la rigidità muscolare così caratteristica nei parkinsoniani, quando si manifesta dapprima nel braccio destro, comincia a rendersi evidente solamente ed il più sovente al momento in cui il malato scrive, simulando così, nei suoi effetti, lo spasmo dei mogigrafici. Questo episodio morboso può restare lungo tempo isolato al punto da imporre, nell'assenza di tanti altri sintomi clinici, la diagnosi dei crampi degli scrivani. In un caso descritto dallo stesso Negro, la sindrome mogigrafica, è stata preceduta di cinque o sei mesi dallo sviluppo di altri sintomi proprii nel quadro della malattia di Parkinson; in due altri casi i disturbi della scrittura in forma di grafospasmo, cominciarono rispettivamente due o tre anni prima della forma tipica di paralisi agitante.

Secondariamente aveva potuto certificare che nei casi clinici nei quali al grafospasmo seguono ad una data più o meno lontana gli altri sintomi classici della malattia di Parkinson, il fenomeno della ruota dentata era costantemente evidente.

In questi ultimi anni dice F. Negro di aver avuto in osservazione parecchi casi nei quali la mogigrafia spastica costituiva tra altre, una delle manifestazioni cliniche della malattia di Parkinson e di sindromi parkinsoniane e sino dal 1923 già egli ne aveva parlato nella monografia sulle sindromi parkinsoniane e l'aveva attribuito alla rigidità sarcoplasmatica ed alla disarmonia nelle contrazioni sinergiche dei muscoli.

Ora, siccome è un fatto oggidì quasi universalmente ammesso dai clinici, che le lesioni del corpo striato e più particolarmente del *pallidum* e della *substantia nigra* sono responsabili della rigidità parkinsoniana, la deduzione

che in certi casi la mogigrafia spastica derivi da lesioni del corpo striato non pare punto illogica.

F. Negro conchiude che i crampi funzionali sono l'espressione di una lesione del sistema nervoso e più precisamente del sistema extrapiramidale simpatico; che la lesione primitiva può essere localizzata al corpo striato e di una maniera particolare al *pallidus* o al *locus niger* od anche alle terminazioni sensitive simpatiche con risentimento per via riflessa dei centri simpatici midollari e, per conseguenza, delle fibre efferenti destinate alla innervazione del sarcoplasma; i crampi funzionali devono perciò essere compresi fra le affezioni organiche del sistema nervoso e raggruppate nel grande capitolo delle sindromi extrapiramidali simpatiche.

Due sono i casi comunicati dal Negro alla X^a^ Riunione Internazionale di Parigi; in essi, il meccanismo del crampo funzionale risiedeva in una ipertonicità sarcoplasmatica conseguente alle predette lesioni.

Particolarmente interessanti e probativi i casi presentati da Roasenda alla R. Accademia di Medicina di Torino (8-3-29) e di cui aveva precedentemente parlato alla X^a^ riunione internazionale di Parigi:

Nel primo si trattava di una forma che si poteva catalogare tra gli spasmi di torsione; l'interesse particolare di essa era dato dal fatto che era stata limitata sempre nella medesima misura a certi movimenti dell'arto superiore di sinistra. La sua apparizione improvvisa, la mancanza di dati anamnestici che potessero far pensare ad una encefalite precedente e l'icto responsabile di una emiplegia destra inducevano logicamente a pensare che la causa reale dei disturbi di movimento descritti dall'Autore fosse un focolaio emorragico o di rammollimento molto piccolo in relazione con una zona molto piccola di sostanza cerebrale ove l'irrigazione sanguigna era mancante.

Il malato doveva essere considerato come un lacunare nel senso degli autori francesi. Sarebbe stato interessante di poter seguire questo ammalato fino all'autopsia, poichè la localizzazione del punto leso in relazione coi disturbi così nettamente circoscritti avrebbe avuto un interesse veramente particolare (Roasenda).

Nel secondo caso si trattava di una donna che presentava dei movimenti atetosici limitati ad un solo membro inferiore nella sua parte distale. Tale caso è interessante, non a causa della sua rarità, ma solamente per provare, ancora una volta, la parentela tra l'atetosi e le altre sindromi striate. La sindrome sopravvenuta in questa ammalata in seguito ad una encefalite acuta della prima infanzia, era caratterizzata da movimenti che partecipavano dell'atetosico e del ritmico nel medesimo tempo. La differenza tra i due casi descritti sta in questo: che nel 1° caso i movimenti partendo dalla posizione iniziale in cui il membro era posto portavano questo medesimo membro, quasi a scatti, per dei movimenti successivi del volto, ad una posizione di torsione sul suo asse che si manteneva in seguito con uno sforzo continuo della muscolatura; nel 2° caso, al contrario, esisteva un ritmo spontaneo di movimenti relativamente lenti, come lo sono nei movimenti atetosici, e non a scatti come i precedenti, che facevano prendere al piede, con una certa regolarità, le due posizioni che Roasenda chiamerebbe estreme.

Un terzo caso, infine, di torcicollo spasmodico, può essere paragonato ai numerosissimi altri di cui l'origine post-encefalitica è fuori di dubbio e, ad un esame superficiale, non presenterebbe alcun merito particolare per essere segnalato. Ciò nonostante l'Autore ha creduto farne menzione per la

coesistenza di lesioni piramidali (il fenomeno di Babinski è stato particolarmente messo in evidenza dopo la prova della scopolamina) ed extrapiramidali, andatura rigida del malato, mancanza di oscillazioni dei membri durante la marcia, attitudine di ipertensione della testa, scoliosi.

Le due sindromi messe in evidenza, la piramidale e la extrapiramidale, fanno pensare ad una liberazione dei centri subcorticali talamici, striati e spinali, dall'influenza del controllo corticale. E' una sindrome complessa che, a certi riguardi, ricorda la rigidità dei decerebrati.

In questi tre casi, ognuno dei quali interessante e raro per le sue manifestazioni particolari, si rilevano delle forme cliniche fino a poco tempo fa considerate assolutamente indipendenti tra di loro ed ora invece ritenute conseguenti a lesioni dello striato.

*
* *

In alcuni dei casi ai quali ho accennato, si è portato come punto di paragone dello spasmo di torsione il cosidetto torcicollo spasmodico. Anche di questo argomento si è ampiamente trattato nell'ultima riunione neurologica internazionale di Parigi (Giugno 1929, Barrè). Le numerose osservazioni provenienti da ammalati di encefalite epidemica, di sindromi parkinsoniane, di spasmi di torsione, sono venute ad attirare l'attenzione sopra l'esistenza di disordini motori, conseguenze di una lesione dei nuclei grigi centrali, aventi delle grandi analogie col torcicollo spasmodico. Ora, se pure sono molto varie nella descrizione di numerosissimi autori che si occuparono nel passato e specialmente poi in questi ultimi tempi, dell'argomento, le cause dell'eccitazione periferica iniziale provocante il torcicollo spasmodico nelle sue diverse sindromi, si dovrebbe però al giorno d'oggi ritenere che le irritazioni di origini così diverse non possono condurre ai movimenti del torcicollo spasmodico che per l'intermediario obbligato del corpo striato che traduce la sua alterazione colla forma stessa, in qualche modo specifica, di questo movimento.

Data la scarsità dei reperti a. p. credo interessante di riferire, non troppo riassuntivamente, il referto di un caso di ipertonia contorsiva spasmodica presentante delle lesioni dello striato e dei centri sottotalamici descritto da B. Marinesco e M. Nicolesco che viene ad aggiungersi alle rare osservazioni anatomo-patologiche che si riferiscono allo spasmo di torsione (Thomalla, Wimmer, Cassierer e Richter) e dimostrano, in un modo per lo meno approssimativo, la sede delle lesioni che sono causa delle distonie in questione.

Si trattava di una giovane ragazza di 16 anni, senza segni di rachitismo o di eredosifilide, portata in ospedale in uno stato di agitazione motrice generalizzata, che precedentemente era stata curata, senza vantaggio alcuno, come isterica. Entrata in ospedale, essa aveva contratta la scarlattina e sorpassata una leggera forma di ittero senza complicazioni di sorta. Durante la degenza in ospedale si era spaventata per un incendio; ma non è che dopo due settimane che, per la prima volta, presentò dei movimenti involontari ed uno stato di estrema agitazione che, al principio, poteva ben lasciare il dubbio che si trattasse di una forma di grande isteria Le sue imprevedute contorsioni irregolari, della più grande ampiezza, avevano nulla di caratteristico. Essa si rotolava a terra, sbatteva il capo in maniera disordinata senza arrestarsi di fronte ad ostacoli, battendosi crudelmente contro i ferri del letto e contro il muro.

Durante questa agitazione continua si osservava che il suo tronco e le sue membra erano sovente in estensione. Essa gettava le sue membra bruscamente, allargandole, senza mai fletterle. Ciò nonostante non vi era una ipertensione, nè arco di cerchio.

L'ammalata si lagnava di dolori violenti che localizzava nel piede sinistro e nei lombi; essa posava le mani sopra la regione sacro-lombare e si lagnava gemendo. Vi era inoltre una grande variazione del tono che si manifestava rapidamente, della flaccidità ed ipotonia fino all'ipertonia invincibile; durante le sue contorsioni. cinque infermiere non potevano immobilizzarla. I movimenti disordinati si rallentavano talvolta; allora essa prendeva delle attitudini curiose, posizione genupettorale sebbene in piedi, col tronco piegato, il piede sinistro ritorto in dentro e poi rigirato, e poi ancora in decubito dorsale essa si sollevava sopra i talloni e le mani ed eseguiva dei movimenti ritmici coi muscoli addominali.

In piedi, l'attitudine di torsione del tronco attirava sopratutto l'attenzione. Era una rotazione verso sinistra, con una leggera plicatura della colonna vertebrale. Questa attitudine riproduceva costantemente quando l'ammalata si metteva in piedi e quando tentava di camminare e, sovente, anche quando essa si contorceva e si agitava nel letto. Durante questo stato di eccitazione l'ammalata era perfettamente lucida, rispondeva alle questioni che le venivano rivolte ed ubbidiva perfettamente agli ordini che le venivano dati.

Durante tre mesi di degenza, la sua agitazione non era cessata che sotto l'influenza di medicamenti. I suoi movimenti avevano avuto sempre una topografia predominante nettamente sul tronco e la radice delle membra, rispettando relativamente le estremità. Il volto, pur essendo sede di un rictus e di una smorfia esprimente la sofferenza, non era mai stato agitato da contorsioni. Anche la lingua non era animata da movimenti anormali.

L'iniezione intrarachidea di solfato di magnesio aveva temporaneamente fatto scomparire i movimenti involontari e, nel medesimo tempo i dolori. Nel liquido cefalorachideo si era rilevato un aumento della quantità del glucosio, gr. 1.03 %.

L'ammalata era coperta da echimosi, risultante dai movimenti bruschi; si era cachetizzata, ed aveva delle escare numerose; aveva febbre dipendente da queste escare.

All'esame istopatologico, le lesioni più caratteristiche si trovavano nel *putamen* e nel nucleo caudato; esse interessavano ad un tempo gli elementi del parenchima e le fibre nervose; in seguito la nevroglia e la microglia e pure i vasi sanguigni.

Per ciò che concerneva le lesioni parenchimatose e specialmente quelle delle cellule nervose, occorreva distinguere dal punto di vista della loro evoluzione. due specie di alterazioni l'una acuta, dovuta molto probabilmente alla febbre ed all'infezione causata dalle escare multiple constatate durante la vita, per quanto non si fossero trovati dei microbi nel sistema nervoso

L'alterazione consisteva nella tumefazione più o meno considerevole di cellule del *putamen* e del nucleo caudato; il loro citoplasma era pallido, senza sostanza cromatofila, di colore blu-grigiastro uniforme. Si constatavano le stesse modificazioni nel prolungamento protoplasmatico Il nucleo per lo più era chiaro. ed i nucleoli poco colorati.

Questa alterazione esisteva tanto nel *neostriatum* quanto nel *paleostriatum*, per quanto meno accentuata in quest'ultimo.

Le alterazioni del tipo cronico consistevano nell'atrofia del corpo cellulare e nella riduzione del numero dei prolungamenti delle grosse cellule del *putamen* e del nucleo caudato.

Queste cellule erano ridotte di volume in differente grado e non si vedevano i corpuscoli di Nissl. Il nucleo talvolta era eccentrico e lentiforme. Nel nucleo caudato il numero delle grosse cellule appariva diminuito.

Si constatava una alterazione analoga in alcuni gruppi di piccole cellule. Le cellule alterate erano disseminate nel *putamen*. Nel talamo vi erano alcune rare cellule alterate nel medesimo modo. La nevroglia protoplasmatica del putamen e del nucleo caudato si presentava come normale; ma qua e là si vedevano delle cellule che avevano subito una trasformazione semifibrosa. Nel nucleo caudato si erano trovati dei focolai di sclerosi. costituiti solamente dalla nevroglia fibrillare.

Nelle sezioni trattate col metodo di Hortega ed in seguito collo Scharlach, si constatava che il corpo cellulare atrofico conteneva un grande numero di lipoidi. Non si era riconosciuta la medesima lesione nelle cellule del corpo del Luys. Non vi era modificazione notevole nelle fibre a mielina, ma le fibre amieliniche del *putamen* e del nucleo caudato erano moniliformi.

Nella regione del nucleo caudato vicino al ventricolo si vedevano avanzarsi molto-

addentro nel parenchima dei gruppi di cellule multinucleate provenienti probabilmente dall'ependima e contenenti un grande numero di lipoidi. Questi gruppi avevano talvolta un aspetto glandoliforme.

A questo livello erano poche le cellule nervose, oppure quelle che esistevano erano atrofiche. Le modificazioni della microglia erano numerose; esse presentavano tutta la gamma delle lesioni note dalla iperplasia del corpo cellulare e dalla moltiplicazione del numero dei prolungamenti fino alla formazione dei veri corpi granulosi, eventualità, d'altronde. assai rara, dalla riduzione del numero all'ispessimento ed alla vacuolizzazione dei prolungamenti.

Non era raro di ritrovare delle placche microgliali, ciò che indicava la moltiplicazione della microglia. Nel prolungamento del nucleo caudato, vi erano delle lesioni vascolari consistenti nella dilatazione degli spazi perivascolari; infiltrazione delle cellule endoteliali e delle cellule perivascolari; date da un grande numero di elementi linfoidi, cosa non normale all'età dell'ammalata (16 anni) e la proliferazione delle cellule endoteliali.

Nella regione sottotalamica il numero dei vasi con dilatazione degli spazi perivascolari era aumentato. Notevole pure era l'esistenza di un grande numero di capillari nel *putamen* e nel nucleo caudato. Non si notarono alterazioni del nucleo rosso; ma la disintegrazione ferrica pareva esagerata nella sostanza nera del locus niger, poichè quasi tutte le cellule della microglia e della nevroglia erano riempite di granulazioni siderotiche.

Esisteva forse un certo numero di cellule della sostanza nera atrofizzata.

Col metodo Turnbull non si potè mettere in evidenza la reazione del ferro nelle cellule del *putamen*. La corteccia cerebrale non offriva delle lesioni nette. Un grande numero delle cellule del nucleo dentato era tumefatto e senza sostanza cromatofila.

Nessuna alterazione nervosa nel plesso delle fibre nervose intercellulari, nessuna alterazione nel fascio piramidale della corteccia al midollo. Le fibre striopallidali erano intatte. così pure l'ansa lenticolare. Non alterazioni del fegato per quanto la sua struttura istologica non fosse perfettamente normale.

In questo caso dunque, le lesioni del corpo striato (*putamen* e caudato) sono molto dimostrative.

Così riassunta nei suoi tratti principali etiologico-anatomopatologico e clinica, la questione dello spasmo di torsione alla luce delle più recenti vedute, riferisco il caso da me avuto in esame nella divisione ospitaliera da me diretta.

M. Ferdinando, di anni 28, da Ferrara. operaio in una fabbrica di seta artificiale; entrato in ospedale il 29 giugno 1929, uscito il 10 luglio 1929.

Nulla di notevole nel gentilizio; il paziente affetto da ernia inguinale congenita, fu operato nell'infanzia senza reliquati; non soffrì alcun'altra malattia degna di nota. Modico fumatore e bevitore.

L'ammalato da 4 anni è operaio filatore in una fabbrica di seta artificiale. Per tre anni ed otto mesi il paziente non avvertì alcun disturbo.

Non ebbe malattie veneree o sifilitiche.

Quattro mesi or sono il paziente fu còlto, in pieno benessere, da uno spasmo muscolare con torsione verso l'esterno, del braccio destro, durato pochi secondi, dolorosissimo. Egli dice che le dita si contorsero in una posa strana; ed asserisce che tali spasmi si ripeterono in seguito in media 2-4 volte al giorno, interessando ora un braccio. ora tutti e due, ora le gambe. spesso tutti e quattro gli arti, senza una successione regolare. La musculatura del capo e del tronco sarebbe sempre rimasta indenne.

Durante tali accessi, il paziente sente i muscoli delle parti colpite intensamente contratti e gli arti eseguirebbero dei movimenti involontari, prevalentemente di estensione e di rotazione sia interna che esterna.

Per questi disturbi, che non furono mai accompagnati da altro sintomo sia locale che generale, e dopo i quali il paziente riacquistava un completo benessere, si fece visitare dal medico della Mutua che me lo indirizzò con diagnosi di spasmi professionali da intossicazione da solfuro di carbonio.

Esame obbiettivo: l'ammalato sta abitualmente alzato. Cute e mucose visibili pallide, trofismo cutaneo normale, pannicolo adiposo sottocutaneo normalmente conservato; non si rilevano ingorghi ghiandolari; masse muscolari normalmente conservate;

sviluppo scheletrico normale; sensorio integro; polso 70°, respiro 22. temperatura normale.

Capo: movimenti normali in tutte le direzioni; bulbi oculari normali; movimenti sinergici in tutti i sensi, visus normale, non diplopia; pupille di ampiezza normale, eguali reagenti normalmente alla luce ed all'accomodamento.

Udito normale; esame labirintico normale.

Lingua sporta diritta, umida, non patinosa; loquela normale; dentatura buona.

Collo cilindrico, tiroide normale; non si rilevano pulsazioni anormali.

Torace: cilindrico; nulla di anormale si rileva all'ispezione e palpazione, percussione.

Cuore in limiti; toni pure in tutti i focolai.

Polmoni: respiro vescicolare in tutto l'ambito.

Addome: trattabile, indolente, non eccessivamente timpanico.

Fegato e milza in limiti.

Pr. Mass. 115. Pr. Min. 80. Pressione differenziale 35. Emometria 70; globuli rossi 4.200.000; globuli bianchi 4600; valore globulare 0,85.

Formula leucocitaria normale.

Scarsa reazione all'iniezione di 1 milligr. di adrenalina (pressione invariata).

Sudorazione e salivazione all'iniezione di 1 centigr di cloridrato di pilocarpina.

Esame orine: colore giallo chiaro limpido; reazione: acida; densità: 1018; albumina: assente; zucchero: assente; urobilina: traccie; pigmenti biliari: assenti; indacano: assente; urea: 18 %; acido urico e urati: 18 %; cloruri: 8,2 %.

Motilità: attiva e passiva normale in tutti i segmenti corporei.

Deambulazione normale, assenza di atassia, non adiadococinesi. assenza di troclea omerale, non tremore, nessuno spasmo.

Sensibilità indenne su tutta la superficie corporea, sia la superficiale che la profonda.

Riflessi: presenti; riflessi mucosi.

Presenti e vivaci i riflessi cutanei (plantare cutaneo, epigastrico ed addominale).

Normali i profondi (masseterico, olecranico. radiale, patellari-achillei).

Nessun riflesso patologico (Chwostek 1° e 2°, Hoffmann, Trousseau, Babinski, Oppenheim). Sfinteri indenni. Capacità sessuale diminuita.

Puntura lombare: liquido cmc. 2 limpido come acqua di roccia, fuoriesce a pressione normale.

Reazione di Pandy e reazione di Weichbrodt: negative.

Reazione di Wassermann: negativa.

Reazione del benzoino 000000022000000 (normale).

Esame citologico con la cellula di Nageotte: negativo (1 linfocito per mmc.).

Durante l'esame elettrico l'ammalato ha avuto due crisi di spasmo. prima all'arto superiore e poi a quello inferiore di sinistra. Il braccio e la gamba si irrigidiscono improvvisamente in estensione ed eseguiscono un movimento rotatorio spasmodico verso l'esterno di un quarto di giro. Il malato accusa dolore ai muscoli contratti. La palpazione delle masse muscolari contratte permette di rilevare un indurimento marmoreo dei muscoli stessi. Nei due spasmi avvenuti si è contratto pure il pellicciaio ed i muscoli mimici dello stesso lato. L'accesso è durato circa 10'' dopo dei quali l'ammalato ha ripreso subito la posizione normale ed i muscoli si sono rilassati.

Durante la degenza in ospedale l'ammalato ha avuto frequenti spasmi muscolari; questi però si sono ripetuti con maggiore frequenza durante gli stati emotivi, specialmente alla visita del primario. per quanto accessi spasmodici egli abbia avuto di tanto in tanto, come poterono osservare i suoi stessi compagni di corsia.

Gli spasmi non hanno avuto sempre il medesimo carattere, in quanto che alcune volte si iniziavano alla gamba sinistra e prendevano subito dopo il braccio destro; altre volte le due braccia e le due gambe; l'inizio si faceva per lo più in un arto per passare poi immediatamente agli altri arti. La posizione della mano durante la contrattura spasmodica aveva molto il carattere dell'atetosi.

Furono eseguiti i più vari trattamenti al malato (bromuri, scopolamina, atropina, luminal, cec.) ciò nonostante gli accessi si sono sempre ripetuti col medesimo carattere di intensità, tanto che il paziente, non ottenendo dei risultati curativi come avrebbe sperato, ha preferito lasciare l'ospedale.

Si è fatto rivedere altre volte ambulatoriamente. senza però presentare miglioramento di sorta dalla sua affezione, inquantochè gli accessi spasmodici si sono sempre giornalmente ripetuti

Egli ha dovuto lasciare la lavorazione della seta artificiale e cercare un altro lavoro dove, facendo essenzialmente il lavoro di sorveglianza in una azienda, non ha bisogno di adoperare le mani per lavorare.

Riassumendo: il caso clinico che ho descritto può essere caratterizzato dalla presenza di spasmi muscolari che da quanto ormai è noto, possono essere classificati fra i cosidetti spasmi di torsione; spasmi accessionali che rappresentano l'unico dato obbiettivo che ho potuto constatare nel paziente dal quale mancava qualsiasi alterazione del sistema nervoso periferico, nessuna alterazione della motilità, nessuna alterazione della sensibilità specifica e generica, come completamente muto per la diagnosi era l'esame obbiettivo e funzionale viscerale, compreso quello del fegato e così gli esami sierologici ed ematologici, come quelli del liquido cerebro-spinale.

Il malato inoltre non aveva avuto alcuna manifestazione clinica, specialmente nervosa, precedente, ed all'infuori dello spasmo che ho descritto non presentava alcun sintomo psiconeurotico che potesse essere preso in considerazione. In presenza, perciò, di questa sintomatologia, devesi scartare la diagnosi di una isteria; di una forma coreo-atetosica, post-emiplegica (Lhermitte e Cornil) per l'assenza di sintomi di lesioni piramidali ed anche della cosidetta Embolische Striatumapoplexie (Schwartz e Goldstein) per la bilateralità delle manifestazioni e l'assenza di cause emboliche; di uno spasmo consecutivo ad una encefalite epidemica, ed anche di una pura encefalite per l'assenza di precedenti del genere; di uno spasmo di torsione dell'età senile (Sterling), di una espressione di lesione del nucleo lenticolare nella malattia di Wilson per la mancanza di ogni segno di lesione epatica; come di una forma consecutiva ad un precedente traumatismo ostetrico, come è stato descritto in qualche caso di spasmo di torsione, ed ancora di uno spasmo di torsione dovuto a malattie precedenti per l'assenza di dati anamnestici, a sifilide acquisita od ereditaria, per la negatività delle ricerche sul siero e sul liquor; ad alcoolismo, assente nel paziente.

Devesi aggiungere infine che nel caso attuale non è possibile ammettere una formale lesione congenita cerebrale, data l'età ormai matura alla quale comparvero le prime manifestazioni; così pure mi pare che possa essere rischioso il sospettare una lesione latente sotto forma di una predisposizione striata fatta rivivere da un fattore eziologico, che in questo caso sarebbe stato il solfuro di carbonio; ad ogni modo, pur non accettando questa ipotesi, devo dichiarare che non vi è neppure la possibilità di poterla escludere (casi di Pierre Marie e Lévy, di Vedel e Giraud, di Pires, di van Gehucten, ecc.) tanto meno il mio caso può essere confuso colla cosidetta pseudosclerosi di Westphal-Strumpell e per l'assenza di nistagmo, di accessi apoplettiformi e epilettiformi, di paresi, di contratture permanenti, di disordini psichici, di tremore intenzionale, di alterazioni del linguaggio ed ancora di una corea per la differenza sostanziale dei movimenti, e così dell'atetosi per l'assenza di fatti paretici o paralitici e pel fatto che nell'atetosi i movimenti permangono nel sonno, cosa che manca nel nostro caso; l'assenza dell'eccitabilità elettrica (Erb), dei sintomi di Chwostek 1° e 2°, di Trousseau, di Hoffmann, di Schlesinger, non permette di prendere in considerazione la diagnosi di una forma di tetania; nè è il caso di pensare ad una epilessia Jacksoniana per l'assenza di aura, di parestesie, per il fatto che nel nostro malato, a differenza di quanto avviene nell'a. J. lo spasmo non si inizia sempre nel medesimo arto, per l'assenza di scosse cloniche e per quella di disturbi o di perdita della coscienza.

Dopo quanto precedentemente ho detto, riassumendo, la più recente letteratura sullo spasmo di torsione e sulla sindrome molto affine del torcicollo spasmodico, pur mancando, come d'altronde nella maggior parte dei casi che sono stati descritti di questà entità morbosa, di un reperto anatomopatologico, ciò nonostante ritengo che la diagnosi di spasmo di torsione non possa essere messa in dubbio.

L'interesse del caso sopratutto sta nella sua eziologia. Negli ultimi Congressi internazionali delle malattie professionali di Budapest (1928) e di Lione (1929) io avevo descritto dei casi di ammalati presentanti, chi più chi meno, delle manifestazioni del tipo parkinsoniano (rigidità muscolare, amimia, tremore caratteristico, ben differente da quello intenzionale della sclerosi in placche che avevo osservato in operai lavoranti a contatto del solfuro di carbonio nella lavorazione della seta artificiale), casi relativamente rari dato che furono osservati in una massa di molte migliaia di operai. Da allora altri casi io ebbi occasione di osservare ambulatoriamente, o nella divisione ospitaliera da me diretta, o da colleghi che ebbero occasione di constatarne degli eguali e, tra essi, il dott. Rossi, medico di una Mutua di operai lavoranti nella fabbrica di seta artificiale, e dal prof. Roasenda della Clinica Neurologica dell'Università di Torino.

Pur essendo questo il primo caso della letteratura, ciò nonostante io credo che non sia rischioso ritenere che eziologicamente la causa di questa forma di spasmo di torsione da me osservata e descritta, sia dipendente dalla intossicazione da solfuro di carbonio, e ciò per avere già descritti ed osservati altri casi nei quali il solfuro di carbonio dimostrava di avere una possibilità di ledere i nuclei centrali del cervello e d'altronde, nel caso in questione, dal lato eziologico, nessuna altra causa di quelle fino ad ora note, poteva essere presa in considerazione per spiegarne la natura.

L'eziologia del mio caso, che ritengo dovuto alla intossicazione cronica da solfuro di carbonio, potrebbe essere avvalorata ancora dalle osservazioni di altri autori che dimostrando non esservi una autonomia propria nello spasmo di torsione, come d'altronde ha sostenuto Wimmer nella relazione del tema dell'ultima riunione neurologica internazionale di Parigi (3 giugno 1929), hanno potuto seguire per qualche anno degli ammalati di spasmo di torsione rilevando un mutamento del quadro clinico della malattia. Nel 1918, per es., Maas ha riferito sopra dell'evoluzione ulteriore di un primo caso descritto da Schwalbe nel quale era comparsa una attitudine ipertonica ed atetoide del braccio sinistro, tremore parkinsoniano del tronco e delle quattro membra, espressione amimica della faccia; il quadro classico, cioè in questo caso, di uno spasmo di torsione che in grande parte era stato sostituito da un parkinsonismo.

Lo stesso può dirsi di un caso di spasmo di torsione riferito da Brock e Katz, precedentemente descritto da Brock e Wechsler che era poi terminato in uno stato wilsoniano con dei sintomi di parkinsonismo.

Infine lo spasmo dei mogigrafici che precede la paralisi agitante, descritto da C. Negro.

*
* *

Le svariate alterazioni centrali e periferiche del sistema nervoso da altri e da me descritte in casi di avvelenamento da solfuro di carbonio non possono permettere di affermare, nel caso di spasmo di torsione, nel quale, con quasi certezza, il solfuro di carbonio deve essere chiamato a spiegarne

l'etiologia, di avere a che fare con una autonomia nosologica della malattia, la quale non deve essere calcolata altro che come una sindrome varia, tutt'altro che costante, dovuta ad una quantità di determinanti eziologici e con una patogenesi evidentemente dovuta ad una alterazione extrapiramidale dei nuclei centrali (corpo striato) mai perfettamente definita, mai uguale in tutti i casi, mai costante nello stesso individuo, e ciò per la diversa estensione ed intensità delle lesioni anatomo-patologiche in una sede in cui vicini sono i territori di sistema nervoso capaci di produrre delle manifestazioni cliniche.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di spasmo di torsione in un operaio nel quale nessuna delle cause etiologiche fino ad ora note poteva essere presa in considerazione per spiegarne la natura e ritiene che essa deve verosimilmente essere presa in considerazione come dipendente da un avvelenamento cronico (professionale) da solfuro di carbonio interessante il corpo striato.

BIBLIOGRAFIA.

WIMMER. Revue Neurologique, 1921 e 1925; Relazione alla Reunion neur. int., Paris, 3 giugno 1929.
SCHWALBE-ZIEHN. Citato da WIMMER
OPPENHEIM. Ibid.
KURT MENDEL. Ibid.
PINES. Ibid.
SOUQUES. Ibid.
CASSIERER e BIELKOWSKY. Revue neur., pag. 911, 1929
LARUELLE. Ibid., n. 6, 1929.
LUDO VAN BOGAERT. Ibid., n. 6, 1929.
MAAS. Citato da WIMMER.
CALLIGARIS. *Il sistema motorio extrapiramidale*, pag. 805, 1927.
FROMENT e CARILLON. Journ. de méd. de Lyon, 1929.
MAROTTA. Citato da STERLING.
WECHSLER e BROCK. Citato da WIMMER.
FROMMENT. Presse médicale, giugno 1928.
BARUK, POUMEAU-DELILLE, NOUEL. Revue neur., t. I, n. 2, 1929.
GUILLAIN e GIROT. Citato da STERLING.
STERLING. Réunion neur. int., Paris, 1929.
MORGUE. Citato da STERLING.
BING e SCHWARZ. Ibid.
FRIBOURG-BLANC e PICARD. Ibid.
B. MARINESCO e M. NICOLESCO. Réun. neur. int., Paris, 1929
PIERRE MARIE e LÉVY. Citato da WIMMER.
PINES. Anat. Labor. Bechterew-Inst., Leningrad, 1928.
G. QUARELLI. Congresso int. infortunii e mal. professionali, Budapest, 1928.
ID. Réun. int. maladies professionelles, Lyon, avril 1929.
POUSSEP. Réun. neur. int. Paris, 1929.
URECCHIA, MIHALESCU e ELEKES. Revue neurolog., 1925.
SALMON. *Quaderni di Psichiatria*. 1923. Citato da F. NEGRO.
SICARD. Citato da STERLING.
F. NEGRO. Réunion neurol. int. Paris, giugno 1929.
C. NEGRO. Rivista neurol., n. 6. 1907.
ROASENDA. Réunion neur. int. Paris, 1929; e Giornale R. Acc. di Medic. di Torino, 1929.
BARRÉ. Acta neuropatholog'ca in honorem di Poussep, 1925; e Réunion neurol. int., Paris, 1929.

Molti AA. omessi per brevità in questa letteratura furono ricordati nella recente riunione internazionale neurologica di Parigi nelle sedute del 3 e 4 giugno 1929 in cui fu trattato il tema dello *spasmo di torsione*.

II.

ISTITUTO NEUROLOGICO VITTORIO EMANUELE III PRO-FERITI CEREBRALI.
CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO.
Direttore: Prof. CARLO BESTA

Riflessi d'automatismo agli arti superiori e loro irradiazione.

Dott. GIUSEPPE VERCELLI, assistente.

Lo studio dei fenomeni di automatismo spinale ha assunto in questi ultimi decenni uno sviluppo imponente, in rapporto del resto all'interesse che questi fatti assumono sia dal punto di vista della fisiologia che da quello della clinica.

Sono noti infatti i diversi tentativi di interpretazione dell'automatismo midollare nell'uomo, in particolar modo nei confronti di quello che per i primi Goltz, Sherrington e Philipson osservarono nelle loro celebri esperienze sull'animale spinale.

Così pure è noto come, dopo le osservazioni di Babinski, venne attribuito grande valore alla presenza dei fenomeni di automatismo spinale per la diagnosi di sede e di natura delle lesioni dell'asse midollare.

Ma se, specialmente per la molto maggior frequenza con la quale si riscontrano nella clinica, sono ormai ben noti ed anche praticamente utilizzati i riflessi di automatismo degli arti inferiori, poco studiati sono tuttora quelli degli arti superiori, in particolar modo in rapporto a lesioni midollari: di questi mi occuperò precisamente nel mio studio, riferendomi ad alcune osservazioni fatte nella Clinica delle malattie nervose e mentali di Milano.

Marie e Foix, Böhme, Roussy e Lhermitte, Babinski, Jarkowski e Jumentié, Claude, Marinesco, ed in Italia Biondi, O. Rossi ed altri si occuparono dell'automatismo degli arti superiori in varie riprese e più o meno diffusamente; recentemente Marinesco e Radovici, Froment e Bernheim e da noi Bonarelli Modena ne ripresero lo studio riferendosi a nuove interessanti osservazioni cliniche.

Queste sono tuttavia ancora scarse ed i nostri concetti in argomento ancora assai imprecisi: alcune interessanti considerazioni risultando, come vedremo, dall'analisi dei casi da me osservati, ritengo utile la loro pubblicazione.

La prima osservazione, date le particolari condizioni in cui si svolse, può essere considerata come una vera e propria esperienza di fisiologia sull'uomo. Si tratta di un individuo (*Z. Michele, di 23 anni, da Trecate, ricoverato in Istituto dal 5 al 29 gennaio 1929, cartella clinica n. 709*) affetto da meningite sierosa con segni neurologici, oculari e radiografici di ipertensione endocranica e nel quale venne eseguita, per lo studio delle cavità ventricolari, un'iniezione di aria per via endorachidea secondo la tecnica di Bingel. L'aria, risalita lungo l'asse spinale attraverso gli spazi sottoaracnoidei, non trovando una via di accesso, per l'esistenza di fatti adesivi, alla cavità cranica, si ammassò nella parte alta della regione cervicale, esercitando quivi in tal modo una compressione sul midollo.

Si ebbe allora, accanto a lievi fatti paretici e parestesici alle braccia, la comparsa di fenomeni di automatismo riflesso sia agli arti superiori che agli inferiori. La puntura o il pizzicamento della cute in corrispondenza dell'addome, del torace, dei segmenti prossimali degli arti superiori ed anche del collo provocano vivaci movimenti di abduzione e di triplice retrazione degli arti superiori, più intensi dal lato dello stimolo. Verso l'alto la zona reflessogena si estende a tutto il territorio d'irradiazione del 1° segmento cervicale, mentre l'optimum per la produzione dei fenomeni riflessi trovasi in corrispondenza del torace e della parte superiore dell'addome. Con stimoli portati agli arti inferiori, sui segmenti distali si ha una triplice retrazione omolaterale, sui segmenti prossimali si ottiene l'estensione omolaterale e la triplice retrazione controlaterale agli arti inferiori stessi.

Con stimoli distali molto intensi e prolungati agli arti inferiori, contemporaneamente ai movimenti riflessi agli arti inferiori medesimi, si provocano agli arti superiori movimenti bruschi di abduzione e di triplice retrazione, talvolta bilateralmente, talvolta dell'arto controlaterale. La contrazione si diffonde anche ai muscoli del tronco, dal lato dello stimolo, con movimenti di inclinazione e rotazione sul bacino.

Non si osserva invece l'irradiazione dei movimenti di automatismo dall'alto al basso, ossia dagli arti superiori agli inferiori.

Questi fatti scomparvero gradatamente e completamente col riassorbirsi successivo dell'aria introdotta e della quale non vennero riscontrate traccie nella cavità cerebrale.

La seconda osservazione (*B. Wanda, di anni 27, da Vicenza, ricoverata in Istituto dal 31 ottobre 1928 al 18 aprile 1929, cartella clinica n. 688*) (1) è anche più interessante dal punto di vista clinico: si tratta di una giovine donna affetta da aracnoidite cistica a doppia localizzazione, cervicale e dorsale, con grave paraparesi spastica in estensione.

I primi e più imponenti sintomi clinici di interessamento midollare cervicale, accompagnati successivamente da lievi fatti paretici ed algesici agli arti superiori, consistettero in vivaci manifestazioni di automatismo brachiale, parallelamente a fenomeni di automatismo agli arti inferiori.

Con stimoli distali, portati sugli arti inferiori si provoca in questa ammalata un accenno a triplice retrazione omolaterale, tuttavia ostacolata dall'ipertono in estensione; con stimoli prossimali si ha un netto movimento di iperestensione dell'arto inferiore controlaterale con sollevamento e rotazione all'interno.

Con stimoli energici agli arti inferiori si ottiene anche la diffusione del movimento riflesso agli arti superiori, bilateralmente, con estensione, adduzione e pronazione delle braccia. Ma la zona reflessogena ottima per la provocazione dei riflessi di automatismo agli arti superiori è situata in corrispondenza della zona compresa fra la linea delle clavicole e quella dei capezzoli (C 3 - D 4); essa risale anche più in alto al collo, fino alla linea mandibolare (C 2) e posteriormente fino all'occipite (C 1).

L'irradiazione dei riflessi di automatismo avviene in questo caso non solo dal basso in alto, ma anche dall'alto verso il basso: stimoli intensi al torace provocano infatti, oltre ai movimenti riflessi agli arti superiori, anche dei movimenti di iperestensione bilaterale agli arti inferiori.

---

(1) Questa osservazione verrà descritta e studiata più diffusamente, unitamente ad altri casi clinici, in una prossima pubblicazione sull'*Aracnoidite cistica del midollo.*

L'esame radiografico (fig. 1 e 2) dopo iniezione di lipiodol pesante nella cisterna, dimostra che una parte del lipiodol si è arrestata nella grande cisterna occipito-atlantoidea, in un ammasso irregolarmente triangolare, il cui



FIG. 1

apice inferiore discende nel canale rachideo fino a livello del tubercolo posteriore dell'atlante. L'altra parte del lipiodol è invece rapidamente discesa

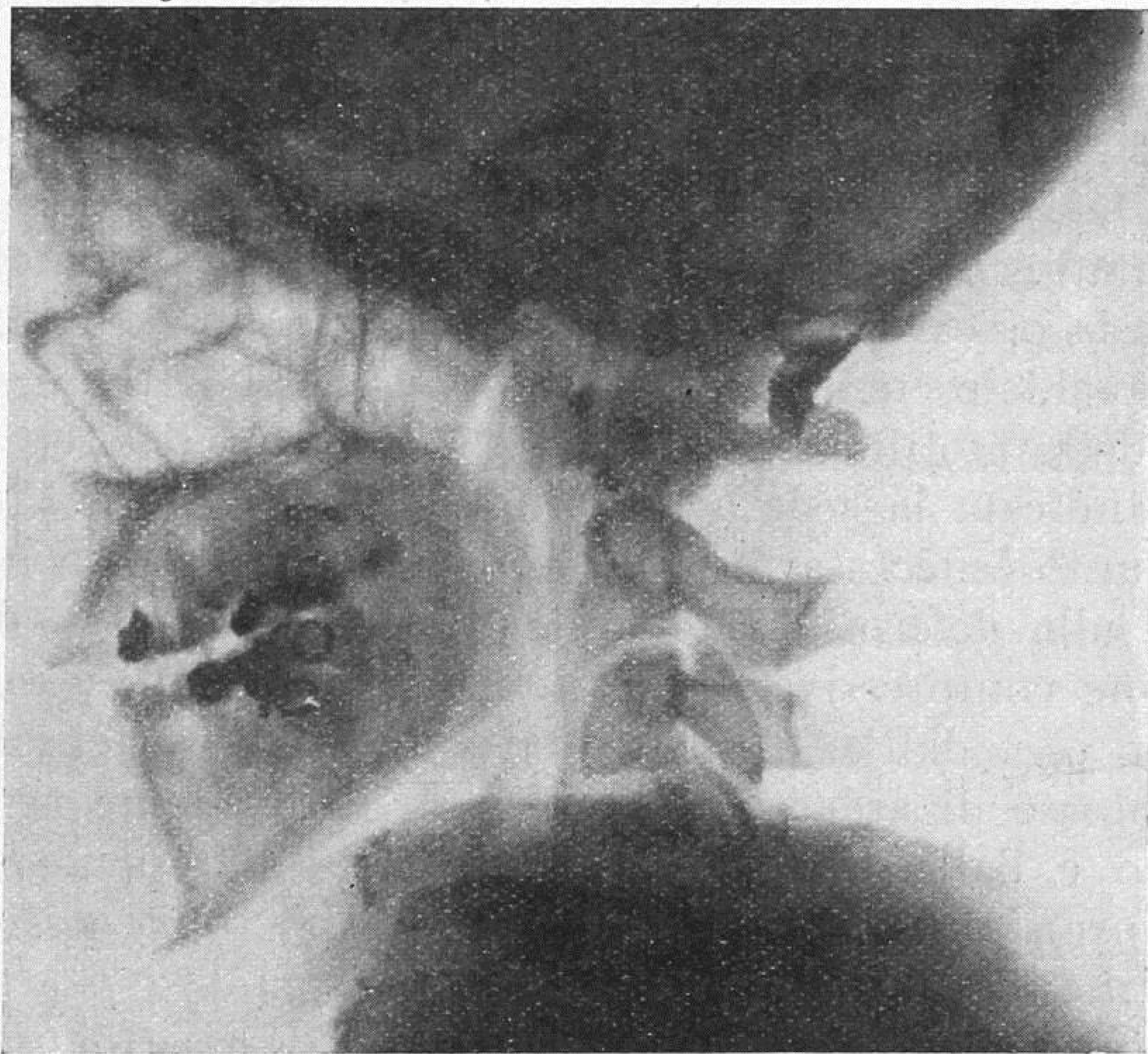


FIG. 2.

nel sacco durale, ad eccezione di piccole goccie arrestatesi all'altezza della III vertebra lombare.

L'intervento chirurgico (prof. Losio) dimostrò precisamente l'esistenza di un processo di aracnoidite cistica all'altezza della I vertebra cervicale;

liberatone il midollo, la sintomatologia a carico degli arti superiori regredì fino a scomparire in modo definitivo.

Dall'analisi dei casi ora descritti risultano alcune considerazioni sulle quali insisterò brevemente.

Noi abbiamo constatato infatti che la presenza in corrispondenza della porzione superiore del midollo cervicale di un fattore a carattere compressivo ha provocato fenomeni di automatismo a carico degli arti superiori; la rimozione dell'agente lesionale ha fatto regredire la sintomatologia, la quale in un caso aveva costituito il primo precocissimo sintomo di compressione del midollo.

Vediamo così in primo luogo confermato il valore di localizzazione dei fatti di automatismo brachiale, la cui condizione indispensabile è la presenza di una lesione situata al di sopra del V segmento cervicale e tale da isolare almeno parzialmente dai centri superiori, il rigonfiamento brachiale rimasto integro.

Nel secondo caso infatti l'estensione della zona reflessogena in alto fino al territorio di innervazione dipendente dal I segmento cervicale, permise la localizzazione precisa della lesione, confermata dal reperto radio-lipiodolico e constatata al tavolo operatorio, all'altezza del I segmento cervicale.

Nell'un caso e nell'altro dobbiamo inoltre considerare la modalità di azione dell'agente lesionale: il suo carettere compressivo, ad azione globale sull'asse midollare, è messo in evidenza quanto mai chiara nel caso dell'introduzione di aria.

Viene così confermato il concetto secondo il quale non in una lesione limitata ai fasci piramidali bensì nell'interessamento globale di tutte le vie midollari, piramidali ed extrapiramidali, consistono le condizioni ideali per la comparsa dell'automatismo spinale.

Deve essere inoltre richiamata l'attenzione su di un altro fatto il cui valore clinico non può sfuggire: che cioè la presenza dei riflessi di automatismo midollare agli arti superiori può essere il sintomo primo, precocissimo, e per un certo tempo unico di una lesione midollare.

Risulta infatti che il dato più saliente della sintomatologia superiore nella mia seconda osservazione era precisamente rappresentato dai riflessi di automatismo brachiale, mentre trascurabili erano i fatti algesici ed i fenomeni a carico della motilità: quelli, con la conferma del reperto radio-lipiodolico, hanno indicata la sede e la natura della lesione e l'intervento.

A questo punto è necessario porsi la domanda, se possa tuttavia considerarsi sufficente alla determinazione di fatti così imponenti di automatismo spinale un'azione compressiva di lieve entità, quale può essere quella esercitata nel primo caso dall'aria introdotta nello speco vertebrale, nel secondo caso da un processo di aracnoidite cistica il quale, come risulta dall'esame radio-lipiodolico e dalla stessa analisi liquorale (*liquor leggerissimamente xantocromico, pressione iniziale: 25, terminale: 20; lieve positività delle reazioni globuliniche; scarso aumento dell'albumina: 0,12 per mille; mastice: 003332; citometria: 1 linfocito per mmc.; R. di Wassermann negativa*) non bloccava completamente la cavità perimidollare.

Non ritengo che la cosa sia possibile: se lo fosse, assai più frequentemente di quanto non avvenga, osserveremmo in clinica la comparsa, invece così rara, di manifestazioni di automatismo agli arti superiori.

Evidentemente altri fattori devono essere in causa e cito a questo proposito quanto ebbe a ricordare, riportando una sua osservazione di automati-

smo brachiale in un caso di compressione da lussazione cervicale, Bonarelli Modena: che cioè in casi di parziale come di totale isolamento del midollo, un altro elemento debba intervenire a rivelare l'automatismo spinale per così dire latente, cioè una causa irritativa che esalti per parte sua l'eccitabilità dei centri sottolesionali.

La stessa concorrenza di cause deve probabilmente essere invocata nei miei due casi: nel primo l'ipertensione endocranica agiva nel senso di diminuire l'inibizione cerebrale sui centri midollari, non sufficientemente però da liberarne l'automatismo: questa funzione è stata compiuta dall'agente compressivo rappresentato dall'aria introdotta nello speco vertebrale.

Nel secondo caso l'azione compressiva esercitata dall'aracnoidite ed insufficiente di per sè a liberare l'automatismo spinale si esplica su di un midollo in preda ad un processo irritativo diffuso, che ne esalta la funzionalità permettendo in tal modo l'estrinsecazione dell'automatismo stesso.

Mi preme ora di richiamare l'attenzione su di alcuni aspetti dell'automatismo spinale rilevati in entrambi i miei casi.

In questi ci è dato di osservare il particolare fenomeno dell'irradiazione dei riflessi di automatismo, irradiazione che non è solamente del tipo così detto trasversale, che cioè passa dall'uno all'altro arto omologo, come si osserva negli animali da esperimento e con una certa frequenza anche nell'uomo, ma anche di tipo longitudinale e diagonale.

Noi osserviamo infatti che portando uno stimolo su di uno degli arti inferiori si ha una contrazione agli arti superiori, a comportamento irregolare e variabile, talvolta di tutt'e due gli arti contemporaneamente, talvolta di uno solo dal lato opposto (irradiazione diagonale, riflessi lunghi in diagonale di Sherrington).

Fenomeni di questo tipo si prestano a considerazioni molto interessanti nei riguardi dell'interpretazione dell'automatismo midollare nell'uomo: essi ricordano molto da vicino l'automatismo midollare abitualmente osservato negli animali: nel cane spinale, oltre al riflesso di triplice retrazione, di triplice allungamento ed al riflesso crociato, è facilmente provocabile con stimoli adatti il così detto « *mark time reflex* », consistente in un succedersi di movimenti bilaterali di estensione e di flessione, con opposizione fra l'attitudine assunta da uno degli arti posteriori e l'attitudine realizzata dall'arto anteriore dello stesso lato, che riproduce abbastanza fedelmente i movimenti del cammino.

I fenomeni dell'irradiazione si osservano invece molto raramente nell'uomo adulto ed assumono come vedremo un carattere assai più complesso e variabile, di difficile interpretazione.

Riddoch e Farguhar Buzzard descrissero in casi di ferita del midollo cervicale da proiettile di guerra, l'irradiazione dei riflessi di automatismo degli arti superiori ai muscoli del tronco.

Non vi sono stati fin'ora, almeno per quanto ci risulta, dei casi di sezione midollare in cui il fenomeno dell'irradiazione dei riflessi di difesa dagli arti inferiori agli arti superiori sia stata descritta; solo l'irradiazione trasversale è stata segnalata da Lhermitte, Head e Riddoch, scrivevano Froment e Bernheim nel 1923.

O. Rossi descrisse due casi in cui riflessi di difesa agli arti superiori erano associati a quelli agli arti inferori. Marinesco e Radovici notarono in un loro caso di lesione spinale la propagazione omolaterale dei riflessi nel senso discendente, cioè dall'arto superiore all'inferiore ed in un altro am-

malato notarono che il movimento riflesso si diffondeva invece dall'arto inferiore al superiore opposto, in diagonale. Questi fenomeni di irradiazione si osservano invece normalmente nel feto umano e nel neonato (Minkowski, Brusa) ed è interessante notare appunto la loro affinità con quelli osservati in patologia umana.

Nel feto i riflessi sono caratterizzati dalla massima irradiazione, dalla mancanza di localizzazione, dalla grande variabilità (Minkowski): per la mancanza di regole determinate di conduzione nonchè della distribuzione dell'inibizione reciproca fra gruppi muscolari agonisti ed antagonisti, la conduzione non si limita alla parte del corpo ed all'estremità eccitata, ma si diffonde alle altre estremità ed anche al capo ed al tronco, tendendo in tal modo a generalizzarsi nell'intero organismo fetale ed assumendo inoltre aspetti differentissimi a seconda dello stimolo, della posizione di partenza degli arti, ecc.

Per l'interferire successivo nel meccanismo dell'arco riflesso spinale dei controlli basali e corticali, parallelamente allo sviluppo ed alla organizzazione dei diversi centri e delle diverse vie di connessione, conduzione ed inibizione, la reflettività si limita e si organizza: nel neonato ci è dato ancora di osservare ma in grado minore tali fenomeni (Bersot), che diminuiscono in seguito progressivamente, pur persistendo anche nell'adulto, in latenza (Sherrington).

Nel caso di una lesione midollare di tipo compressivo, assistiamo per così dire al processo inverso a quello da noi seguito nello sviluppo fetale, alla sua dissoluzione: le interferenze dei centri superiori vengono parzialmente soppresse, ma più che altro turbate e sconvolte; inoltre tutto il sistema di vie di coordinazione e di trasmissione centrifuga e centripeta viene ad essere compromesso, la reflettività midollare disorganizzata.

Queste condizioni ben diverse da quelle realizzate dallo sperimentatore nell'animale spinale colla separazione totale del midollo, offrono invece una evidente analogia con quelle che abbiamo appunto descritte nell'organismo umano in via di sviluppo, in cui l'ipofunzione e l'ipogenesia è diffusa a tutte le vie midollari, ma in cui tuttavia la conduzione degli stimoli, per quanto scarsa e disordinata, è possibile (Brusa).

I fenomeni riflessi che si osservano in patologia umana, sono appunto l'esponente dell'attività dell'organo midollare in parte privato dell'abituale controllo dei centri superiori. ma anche profondamente alterato ed irritato.

Se un residuo di organizzazione possiamo rintracciare ancora agli arti inferiori, dove in modo particolare il riflesso crociato ed il riflesso ritmico riproducono verosimilmente il meccanismo del cammino, movimento primordiale dell'automatismo midollare, non risulta invece che i movimenti riflessi agli arti superiori nell'uomo siano tra loro in rapporto reciproco, nè sembra che possano essere interpretati come atti coordinati ad un fine preciso.

Per quanto si riferisce ai rapporti fra automatismo degli arti inferiori e superiori, dobbiamo dire con Marinesco e Radovici che si è stati troppo larghi quando si è voluto trasportare nella fisiologia umana i dati della fisiologia sperimentale. A differenza di quanto si osserva nell'animale spinale, nessun rapporto esiste nell'uomo fra movimenti automatici superiori ed inferiori. L'irradiazione dei movimenti di automatismo dal basso in alto e viceversa, quale anche noi abbiamo descritto nei nostri ammalati,

non ha caratteri precisi, è variabile, irregolare, illogica. Sotto certi aspetti essa ricorda, come si è visto, l'anarchia dell'attività riflessa fetale e deve essere considerata non altro che come l'espressione dell'ipereccitabilità dell'organo midollare alterato dal processo morboso nella sua compagine e nei suoi rapporti coi centri superiori, cui è legato dalla servitù impostagli nel corso dello sviluppo filogenetico ed ontogenetico.

RIASSUNTO.

I riflessi di automatismo brachiale, raramente osservati nelle affezioni del midollo, localizzano la lesione al di sopra del V segmento cervicale e ne precisano la natura compressivo-irritativa; essi possono costituire talvolta un sintomo precocissimo ed isolato della sofferenza spinale.

Mentre l'automatismo lombare riproduce verosimilmente, come nell'animale spinale, il meccanismo del cammino, l'automatismo brachiale non si presta ad alcuna plausibile interpretazione. Neppure esistono nell'uomo rapporti reciproci fra movimenti automatici degli arti superiori ed inferiori: l'irradiazione dei riflessi di automatismo, quale può osservarsi in patologia umana, ricorda sotto certi aspetti la reflettività fetale e denunzia lo stato di ipereccitabilità del midollo di fronte alla lesione nonchè la perturbazione dei suoi rapporti coi centri superiori.

Milano, febbraio 1930.

BIBLIOGRAFIA.

BERSOT. *Développement réactionnel et réflèxe plantaire du bebé né avant terme à celui de deux ans.* Arch. Suisses de Neurologie, 1920, VII, 2, e VIII, 1.

BRUSA. *Su di alcuni segni di automatismo midollare nell'arto superiore nel neonato.* Riv. di Pat. Nerv. e Ment., 1925, f. 1, pag 1.

BABINSKI, JUMENTIÉ e JARKOWSKI. *Méningite cervicale hypertrophique.* Nouv. Iconographie de la Salpêtrière, 1913, pag. 10.

BONARELLI MODENA. *Riflessi di automatismo midollare e speciale riguardo ai riflessi di automatismo nell'arto superiore.* Riv. Sper. di Fren., 1922, pag. 123.

BABINSKI. *Réflèxes de défense.* Rev. Neur., 1915 e 1922.

BÖHME. *Die Koordinierten Gliedreflexe des menschlichen Ruckenmarks.* Erg. d. Med. u. Kinderhlk., Bd. 17, 1919.

BONOLA. *I riflessi di automatismo midollare nelle lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale.* Riv It. di Neur. Psich. ed Elettr., 1919, 10.

BIONDI. *Sinergismi muscolari riflessi* Ibid., 1915, dic.

CLAUDE. *Sur certains phénomènes d'hyperkinesie réflèxe observés chez des émiplégiques.* L'Encéphale, 1910, vol. 1, pag. 287.

FOIX. *L'automatisme médullaire.* Questions Neurol. d'Actualité, 1922, Masson.

FROMENT e BERNHEIM. *Les réflèxes de défense et leur irradiation.* Rev. Neur., 1923, II, pag. 335.

GATTI. *Le sinergie riflesse spinali.* Riv. di Pat. Ner. e Ment., 1919, pag. 165.

GUILLAIN. *Les lésions traumatiques de la moëlle épinière.* Questions neurologiques d'actualité, Masson, 1922.

JARKOWSKI. *Quelques remarques sur les réflèxes de défense, dits d'automatisme médullaire.* Rev. Neur., 1916, pag. 35.

MARINESCO e RADOVICI. *Contribution à l'étude des réflèxes d'automatisme des membres supérieurs.* Ibid., 1923, II, pag. 1.

MARIE e FOIX. *Réflexes d'automatisme dits de défense.* Ibid., 1915.

MINKOWSKI. *L'état actuel de l'étude des réflèxes.* Masson, 1927.

ID. *Mouvements réflexes et réactions musculaires du foetus humain de 2 à 5 mois et leurs relations avec le système nerveux foetal.* Rev. Neur., 1921

NEGRO. *Osservazioni sul riflesso d'automatismo midollare (riflesso di difesa)*. Soc. de Neur. de Paris, 3 juin 1926.

RIDDOC, AFERD e LOND. *Reflex movements and postural reactions in quadriplegia and hemiplegia, with especial reference to those of the upper limb*. Brain, 1921, t. XLIV, pag. 397.

ROSSI O. *Osservazioni neurologiche su lesioni del sistema nervoso da traumi di guerra*. Sassari, 1921.

SALMON. *Il meccanismo dei riflessi di difesa*. Il Cervello, 1923, n. 2.

WALTER M. KRAUS. *Rôle d'intégration joué par la moëlle dans la détermination des attitudes du tronc et des membres*. Rev. Neur., 1923, pag. 289.

III.

OSPEDALE CIVICO DI MACERATA - REPARTO MEDICO

Sopra un caso di tumore (tubercoloma) dell'emisfero cerebellare sinistro

per il dott. ENRICO JACARELLI, primario medico e direttore.

E' noto come il cervello rappresenti, se non una sede di predilezione, certo una localizzazione molto frequente per i tumori, comprendendo, bene inteso, sotto questa denominazione anche i tumori di granulazione (tubercolomi, gomme), e le cisti parassitarie.

Dalle statistiche risulta che la sezione più frequentemente colpita, dopo gli emisferi cerebrali, è il cervelletto: e che la localizzazione varia anche notoriamente coll'età e colla natura del tumore. Nell'adulto prevalgono i gliomi, i sarcomi, più rare si sono fatte oggigiorno le gomme: nella fanciullezza è più frequente il tubercolo (50% dei casi, secondo Ernst) solitario o multiplo, a sede elettiva nel cervelletto, affezione piuttosto rara a riscontrarsi dopo i trenta anni, secondo Oppenheim. Il caso caduto sotto la nostra osservazione ed esattamente diagnosticato in vita, pur non essendo una rarità, presenta qualche interesse perchè la sindrome clinica, oltre a qualche particolarità non molto frequente, è stata caratterizzata da fenomeni piuttosto rari nei tumori del cervelletto; i disturbi psichici molto gravi e precoci. Alcune particolarità nel reperto istologico del tubercoloma sono egualmente degne di qualche rilievo.

B. R., anni 32, da G., muratore, celibe. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare: i genitori sono viventi e sani, un fratello e tre sorelle stanno pure bene e non hanno sofferto affezioni degne di nota. Il paziente ebbe a soffrire in tenera età una forma grave di rachitismo, da cui residuò una deformazione molto notevole del torace per cifoscoliosi. A 12 anni cadde da una impalcatura alta quattro metri, senza riportare gravi lesioni: non risulta che abbia battuto il capo. Del resto, non pare abbia sofferto malattie degne di nota, benchè non sia stato mai in floride condizioni. Non risulta abbia avuto malattie veneree: è discreto bevitore, modico fumatore.

Circa un anno fa il paziente, che nonostante fosse di salute molto delicata, aveva accudito normalmente al suo mestiere di muratore, cominciò a deperire, ad accusare debolezza generale, frequente cefalea, sino a che dovette mettersi a riposo. Non presentando disturbi specifici, fu curato per anemia con tonici, ricostituenti e supernutrizione, tanto che migliorò e riprese il lavoro. Ma da qualche settimana (non si può precisare dato lo stato del paziente) la debolezza ed il deperimento si sono nuovamente accentuati e, aggravati da grave cefalea a tipo occipitale, con apatia e confu-

sione mentale, hanno costretto il paziente a coricarsi. Da qualche giorno poi il malato è insonne per forte cefalea, specie se si muove o si tenta di farlo sedere sul letto, non è capace di tenersi in piedi, e si sporca abitualmente. Non ha avuto mai febbre, nè disturbi gastrici (vomito): si nutre senza alcuna difficoltà, benchè debba essere aiutato. Non ha mai presentato fenomeni motori irritativi.

Osservato per la prima volta il 6 gennaio 1929 a domicilio, il paziente presentava uno stato di ottundimento e di apatia con grande indifferenza per le persone che lo circondavano. Colorito pallido, nutrizione scadente, deperimento molto spiccato, decubito supino con rigidità notevole della nuca. Se si tenta di sollevarlo a sedere, il paziente non si regge e ricade portando le mani all'occipite e lamentandosi. Assenza di Kernig. Anche la pressione digitale provoca forte dolore alla regione della nuca. La temperatura è normale: polso 72, regolare ritmico. Piccole ghiandole, dure, mobili, indolenti si palpano nelle comuni stazioni. Lingua umida senza speciali caratteri: faringe normale. Non esistono particolari atteggiamenti degli arti: non si notano sulla cute edemi nè esantemi. All'esame degli organi toracici, nulla di notevole all'infuori della deformazione, già menzionata, dello scheletro. L'addome è normale, trattabile, e negativo l'esame degli organi ipocondriaci.

Sistema nervoso. — Oculomozione (esame mono- e binoculare) normale: non si nota nistagmo. Plica nasolabiale di sinistra più spianata che a D., non modificabile per quanto si inviti il paziente a digrinare i denti. Nulla a carico della lingua e del velopendolo; masticazione e deglutizione normali. La motilità del collo è limitata dalla rigidità nucale. Nulla a carico della motilità passiva e attiva degli arti superiori e inferiori. I riflessi tendinei e periostei sono presenti e vivaci da ambo i lati, più vivi a sinistra: assenza di cloni, alluci plantari; i riflessi cremasterici e addominali normali. Le pupille sono piuttosto miotiche, ma reagiscono bene alla luce e sono di eguale ampiezza. Riflessi corneali e congiuntivali provocabili da ambo i lati. A carico della sensibilità non si riscontra nulla di abnorme. La pressione sui tronchi nervosi non sembra provocare dolore. È dolorosa invece la pressione esercitata nella regione della nuca.

Il paziente comprende bene i comandi e li esegue, dimostra però grande indifferenza. Non si può osservare l'andatura dato l'ambiente ristretto e freddissimo (temperatura sotto zero). Dal medico curante era stata fatta il giorno precedente una puntura lombare, che aveva dato esito a liquido limpido a pressione aumentata, che lasciato a sè non aveva formato reticolo: l'esame chimico aveva dimostrato iperalbuminosi e iperglobulinosi, senza aumento di linfociti: assenza di germi (bacillo di Koch) nel sedimento; glicosio normale.

Il paziente rimase in queste condizioni circa 25 giorni, finchè il primo febbraio fu ricoverato all'Ospedale di Macerata. L'esame praticato al suo ingresso, non fece rilevare variazioni molto notevoli dallo stato già descritto. Persistevano con accentuazione i disturbi psichici già osservati, specie la confusione mentale e il disorientamento, la temperatura era sempre normale, il polso 84, regolare, ritmico. Il dolore alla nuca e la rigidità erano talmente evidenti ed accentuati che per escludere una lesione vertebrale si pratica un completo esame radiologico che risulta negativo. L'esame del sistema nervoso fa rilevare:

Oculomozione mono- e binoculare normale: nei movimenti estremi di lateralità si notano talora scosse di *nistagmo orizzontale*, tanto se il paziente guarda a destra che a sinistra. Persiste l'abbassamento della plica nasolabiale sinistra, che non varia con i movimenti volontari: però è stato notato che quando il paziente ride riesce in parte a muoverla spontaneamente. Nulla a carico del faciale superiore e dell'ipoglosso. I movimenti passivi e attivi degli arti superiori ed inferiori sono tutti possibili e completi, però esiste una minore resistenza ai movimenti passivi, e *una evidente diminuzione della forza a sinistra* che è dimostrata dal costante abbassarsi del braccio e della gamba sinistra prima degli arti corrispondenti del lato opposto, quando il paziente viene posto con le braccia e con le gambe sollevate e distese. Stando il paziente in decubito dorsale, non esiste atassia statica degli arti (*assenza di tremori*). Segni di *adiadococinesi* e *dismetria* non molto accentuate bilateralmente, ma più sensibili a sinistra. All'esame della deambulazione, si nota nel paziente un'andatura ad arti divaricati con accentuato *barcollamento e grande incertezza*, tanto che è necessario sostenerlo: è evidente la tendenza, quando venga lasciato a sè, a cadere indietro. Il paziente *dice testualmente di sentirsi come ubriaco* e non è capace di tenersi in piedi che a grande stento. La chiusura degli occhi non pare che accentui questi disturbi. Il resto dell'esame nervoso coincide col reperto del primo esame: sensibilità normale, riflessi tendinei vivaci, più a sinistra che a destra, con falso clono a sinistra. Le pupille sono piuttosto miotiche, scarsamente reagenti alla luce ed all'accomodazione. La

visione è buona e per quanto si può giudicare, tenuto conto delle condizioni psichiche scadenti, sembra che la percezione dei colori sia normale. L'esame del *fundus oculi* fa rilevare:

« Papilla arrossata e sollevata sul livello della retina, con margini indistinti di colorito roseo, degradanti verso la periferia, ed evidente striatura raggiata. I vasi sanguigni nel campo papillare sono quasi scomparsi, specie le arterie, mentre nella regione peripapillare le vene, di colorito rosso cupo hanno un decorso tortuoso sin quasi a formare degli angoli retti e le arterie appaiono filiformi e spezzettate nel loro decorso. Nell'O. D. si nota anche una emorragia retinica evidente dal lato nasale in vicinanza del disco ottico, con altre chiazze non numerose, sparse sul fondo ». L'esame degli altri organi di senso, specie dell'udito, sembra negativo. Il linguaggio, tanto formale che sostanziale, è normale. L'esame delle prassie è negativo. Abbiamo già ricordato che la pressione cranica risultava specialmente dolorosa alla nuca.

L'*esame psichico* mostra gravi alterazioni che si manifestano con uno stato confusionale: non si ricorda il nome dei fratelli, nè chi l'abbia condotto, non sa dove si trova, dice di essere assistito dalla madre, che invece è lontana. Mostra però delle leggere remissioni in cui sorride ironicamente, dice di sentirsi bene e giunge persino a motteggiare un malato vicino. Talora tenta di levarsi dal letto a più riprese, specie di notte: ma in genere dorme tranquillo, non chiede mai nulla, spesso sbadiglia e si porta le mani alla testa. Non avverte gli stimoli e ordinariamente si sporca, ma è capace anche di orinare dietro invito. Si nutre ordinariamente, benchè debba essere *imboccato* dall'infermiere a causa della rigidità della nuca e della difficoltà a tenersi seduto.

L'esame dell'orina dimostrò solo discreta urobilinuria, non albumina, nè zucchero: la R. W. nel sangue fu negativa, negativo l'esame morfologico del sangue. Abbiamo già accennato al reperto dell'esame del liquor ottenuto colla puntura lombare, che non fu più ripetuta; come all'esame radiologico che fu negativo.

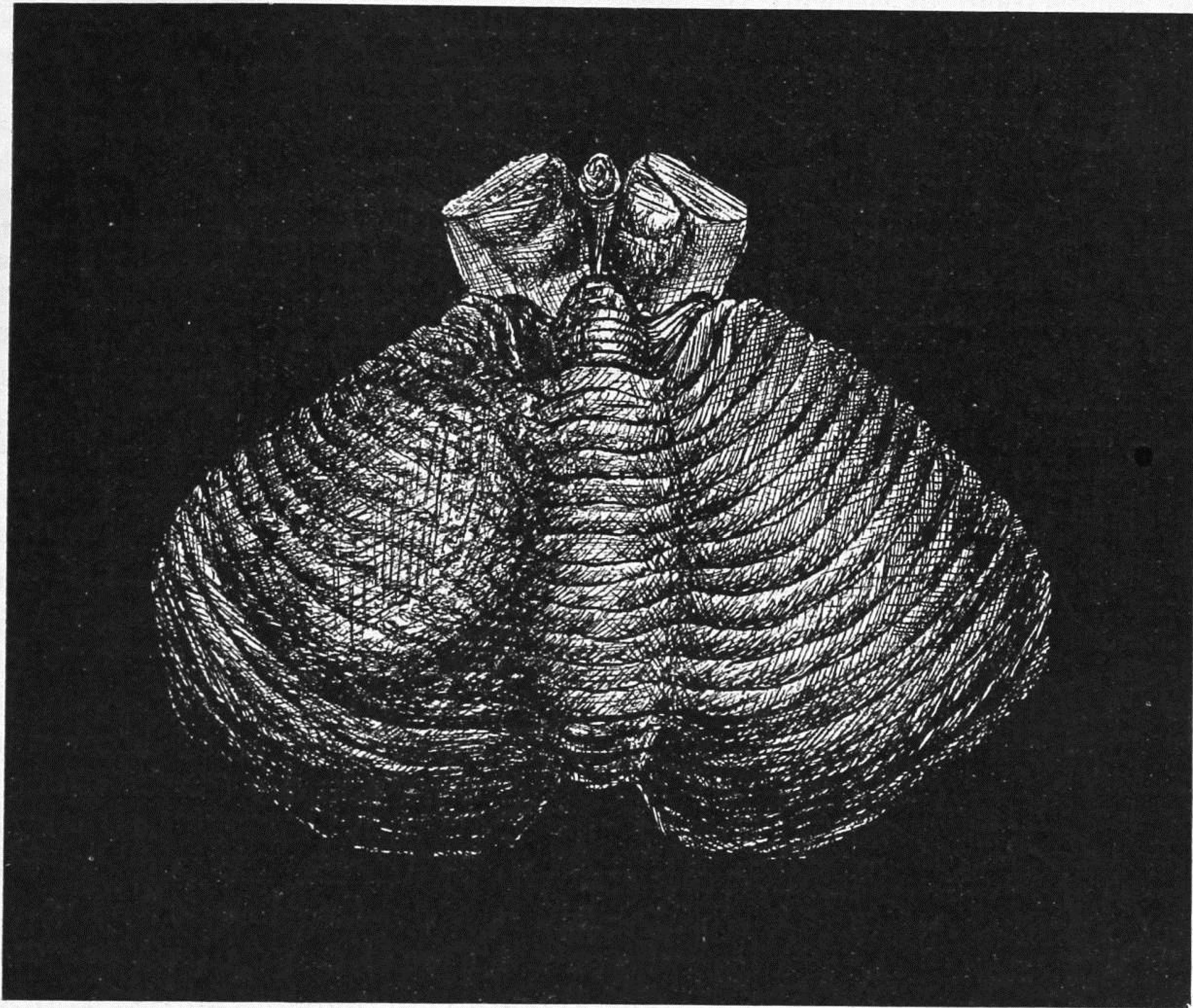
Decorso. — Il paziente si mantenne in questo stato con lievi oscillazioni, per tutto il periodo della degenza, cioè per 32 giorni. Per quanto la R. W. fosse negativa, si iniziò una cura antiluetica a base di bijoduro di mercurio, senza peraltro notare modificazioni nel quadro clinico. Mai febbre, mai fatti convulsivi ma stazionarietà nei sintomi somatici e psichici. Mai ebbe a verificarsi vomito, mai bradicardia, essendo il polso rimasto nei limiti normali (sui 70): così mai il paziente ebbe ad accusare senso di vertigine, rimanendo nella solita posizione di decubito dorsale: oscillante la rigidità della nuca colla maggiore o minore intensità della cefalea.

Il 25 febbraio il paziente, mentre veniva sollevato dall'infermiere per il cambio della biancheria, ebbe un'improvvisa paralisi respiratoria: un rapido intervento con manovre di respirazione artificiale, iniezioni di etere e adrenalina permise al paziente di riaversi e di riprendere il suo stato abituale. Dopo otto giorni (2 marzo) una seconda paralisi respiratoria, pure improvvisa ed egualmente occasionata da movimento del malato, fu seguita, malgrado le più energiche cure, da paralisi cardiaca con morte del paziente.

L'*esame anatomo-patologico* viene limitato al solo cervello per particolari ragioni. Asportata la calotta cranica ed incisa la dura madre, che appaiono perfettamente normali, si mette in evidenza la superficie degli emisferi cerebrali che appare piuttosto pallida ma senza alterazioni degne di nota. Si asporta il cervello e si esamina accuratamente con tagli orizzontali obliqui, in modo da aprire i ventricoli laterali e da mettere in evidenza i nuclei della base. La sostanza cerebrale è pallida e leggermente edematosa, i ventricoli laterali contengono notevole quantità di liquido limpido e chiaro come acqua. I nuclei centrali appaiono normali. Nulla di notevole si riscontra in numerose sezioni frontali eseguite dall'avanti all'indietro. Anche i nervi ed i vasi della base non presentano nulla di abnorme. L'esame del cervelletto fa rilevare nella faccia superiore dell'emisfero sinistro in corrispondenza dei due terzi anteriori ed in prossimità del verme superiore una sporgenza rotondeggiante non molto pronunziata. Passando il dito sulla rilevatezza osservata, si avverte la presenza di una tumefazione dura, a limiti ben netti, della grandezza di una noce, circondata da una zona di tessuto molto molle. Si apre la regione occupata dalla tumefazione e si estrae con facilità, come un corpo estraneo, il tumore che si trova immerso in una abbondante poltiglia di tessuto cerebellare. Lo strato che separa la tumefazione dalla faccia superiore, la quale del resto appare normale, è sottilissimo: più spesso quello che la separa dalla

faccia inferiore. L'esame dell'istmo cerebrale e del bulbo non dimostra che un notevole edema, mentre i ventricoli appaiono ricchi di liquido cefalo-rachidiano.

Il tumore pesa grammi 10.50 ed ha la forma rotondeggiante abbastanza regolare di una noce, col maggior diametro di cent. 3,50, l'altro di 2,55 circa. Il colorito è roseo grigiastro, la consistenza dura, la superfice abbastanza regolare ma scabra. La



sezione dimostra uno strato esterno sottile, circa 2-3 mm., di colorito roseo grigio, il quale tiene racchiuso, a guisa di guscio, una sostanza grigio-giallastra, che ricorda in molti tratti la sostanza caseosa. La lettura dei preparati istologici, fatta dal prof. Dionisi, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma, dimostra che esso consta:

a) nella porzione prossimale alle meningi molli, lievemente infiltrate, di focolai necrotici, con abbondanti residui nucleari, nei quali sporgono cellule giganti tipo Langhans (con nuclei periferici a corona) e sostanza caseosa centrale;

b) in profondità, di vasi sanguigni ampi, con infiltrazione leucocitaria costituita da elementi a nucleo polimorfo, in minor numero, da linfociti e da cellule monocitarie;

c) da formazioni nodulari intorno a vasi sanguigni, costituite da cellule epitelioidi;

d) da infiltrati di elementi vari della serie leucocitaria, a striscie, nel dominio in cui le fibre nervose appaiono ancora conservate.

Nel dominio necrotico si rinvengono facilmente pareti vasali jalino-uniformi.

Un dato di fatto singolare è costituito da proliferazioni di elementi attorno al focolaio di necrosi, che hanno tutta l'apparenza di elementi di nevroglia e che possono essere interpretate come quelle formazioni descritte da Dürk sotto la denominazione di *granulomi* e che egli mette in rapporto non solo con disturbi di circolo, come nella malaria, ma anche con cause infettive e tossiche che provocherebbero una reazione della glia analoga a quella che ordinariamente si produce dagli elementi mesenchimali. Egli ed altri autori anche insistono sul fatto già osservato nella tubercolosi del midollo spinale, che cioè l'inizio della reazione mesenchimale del sistema nervoso sarebbe preceduta dalla proliferazione della glia che rappresenterebbe la prima difesa dell'organismo da danni provocati sia da microrganismi, sia da sostanze tossiche. Tali proliferazioni sarebbero distinte dalle cellule giganti perchè si rinvengono

in parti ove il tessuto nervoso è ancora conservato, mentre le cellule giganti prevalgono nei tessuti necrotici, ed i nuclei di queste cellule giganti hanno un aspetto molto diverso da quelli degli elementi di glia, essendo essi allungati, fusati e distribuiti intorno a necrosi estese o limitatissime. Che la proliferazione della glia abbia notevole importanza è dimostrato dal fatto che attorno a focolai di necrosi si trovano dense proliferazioni di elementi che appartengono sicuramente alla glia. Questi dati di fatto possono rendere la diagnosi alcune volte difficile tra glioma e tubercoloma: però rimane sempre il criterio della scarsezza dei vasi della formazione tubercolare rispetto alla ricchezza enorme del glioma.

Concludendo, la diagnosi anatomica di tubercoloma del cervelletto è assicurata dallo specifico reperto di focolai necrotici di aspetto tubercolare e da cellule giganti tipo Langhans. La proliferazione di glia è caratterizzata da formazioni analoghe a quelle del granuloma di Dürk, che si rinviene anche nel tessuto nervoso conservato, ma danneggiato dai prodotti tossici del bacillo di Koch. Dati di fatto importanti sono speciali alterazioni vasali costituite da sfibrillamento delle lamelle elastiche nelle arterie che si rinvengono nei focolai necrotici, specie in vicinanza delle cellule giganti di Langhans.

Riassumendo i dati più importanti sopra esposti, possiamo dire che il paziente, dopo un periodo imprecisabile di sofferenze vaghe, presentava un quadro clinico caratterizzato da notevoli disturbi psichici (apatia, confusione mentale, disorientamento, etc.), cefalea a preferenza occipitale talora frontale, lievissimo deficit motorio a sinistra, gravi disturbi atassici a tipo cerebellare, papilla da stasi bilaterale, più accentuata a D.: la puntura lombare aveva messo in evidenza un aumento della pressione, con liquido limpido privo di germi (bacillo di Koch) con lieve aumento dell'albumina e delle globuline, mentre il contenuto citologico era normale (dissociazione albumino-citologica).

Che l'affezione fosse organica e localizzata nell'encefalo non ci sembrò discutibile, dati i sintomi suesposti e la lunga durata dell'affezione con decorso invariato, senza soste o remissioni. Il quesito che ci si poneva era di stabilire se potesse trattarsi di *tumor cerebri* e di potere eliminare, in tale caso, in base all'insieme dei sintomi, le affezioni decorrenti talora con tale sindrome. Dei sintomi generali propri della ipertensione cerebrale esistevano la cefalea (che poteva anche interpretarsi come sintomo di localizzazione), la papilla da stasi, i disturbi psichici: mai si erano notati il vomito e la bradicardia, mentre la vertigine insorgeva solo nella stazione eretta. I caratteri della retinite, non riferibile a nessun altro elemento causale (nefrite, clorosi, intossicazione saturnina, alcoolismo ecc.) e ben differenziabili da quelli della sclerosi a placche, insieme all'assenza degli altri segni propri di questa malattia (tremore intenzionale, mancanza dei riflessi addominali, stato psichico poco disturbato, frequenti remissioni nel decorso ecc.) la grave cefalalgia, il reperto del liquor ci sembrarono più che sufficienti per eliminare tale affezione, benchè casi di sclerosi multipla decorrenti con fenomeni di ipertensione cerebrale (per probabile coincidenza di sclerosi e idrocefalo) siano stati descritti da Bruns e Nonne. Al trauma risultante dall'anamnesi e sofferto circa venti anni prima non si credette di dare soverchia importanza: escludemmo quindi per ovvie ragioni su cui è inutile insistere l'ascesso cerebrale (costante assenza di febbre, mancanza di una eventuale fonte dell'infezione ecc.), così una forma luetica meningo encefalica (R. W. negativa, nessun effetto della cura antiluetica) o paraluetica. Quanto alla possibilità di un idrocefalo acquisito cronico, il reperto del liquor (dissociazione albumino citologica) la papilla da stasi molto accentuata, la mancanza di qualsiasi miglioramento dopo la puntura lombare, l'andamento senza remissioni della

sindrome morbosa con caratteri della grave affezione cerebrale e la precoce comparsa dei disturbi psichici, ci indussero a ritenerlo molto meno probabile di un tumore cerebrale, benchè oggi si sappia che dei criteri proposti per questa differenziazione, nessuno ha valore veramente decisivo (Fumarola, Oppenheim).

Avendo ammesso per queste considerazioni un tumore cerebrale, la puntura lombare non fu più ripetuta durante la degenza del malato nel nostro reparto; la paralisi respiratoria verificatasi otto giorni prima della morte e il modo stesso con cui avvenne il decesso dimostrarono non ingiustificata la nostra prudenza.

Quanto alla diagnosi di sede del tumore, essa fu fondata prevalentemente sui fenomeni atassici a tipo cerebellare e sulla cefalea localizzata con grande prevalenza all'occipite e aggravata dalla rigidità nucale. Tuttavia non v'è dubbio che tenuto conto dei disturbi psichici precoci e molto notevoli, una eventuale localizzazione frontale non era senz'altro da scartarsi, giacchè, se i fenomeni atassici stavano a testimoniare una lesione dell'apparato coordinatore cerebellare non è detto che questa lesione, invece che nel cervelletto, non potesse essere localizzata in altri punti, per es. lungo le vie cerebello-ponto-frontali. D'altra parte si sa che i disturbi psichici non accompagnano il quadro abituale dei tumori del cervelletto, e quando appaiono nello stadio terminale, raramente poi così accentuati, vengono riferiti alla notevole ipertensione cranica, che nel nostro caso non esisteva in grado così spiccato, come poteva dedursi dall'assenza di altri segni (vomito, bradicardia, ecc.) Ritorneremo in seguito sull'interpretazione di questi disturbi. E' certo però che benchè altri segni (dismetria-adiadococinesi) stessero a testimoniare una lesione cerebellare, il maggior valore nel localizzare nella fossa cranica posteriore, e precisamente nel cervelletto, la lesione, fu dato dalla precoce e prevalente cefalea occipitale, associata alla rigidità della nuca. Non è il caso di prendere in discussione la diagnosi differenziale con le localizzazioni in altre parti del tronco dell'encefalo, per l'assenza dei segni proprii di queste sedi, come non poteva pensarsi per la stessa ragione a localizzazioni nei lobi parietale, temporale, e occipitale.

Quanto alla diagnosi di natura del tumore, localizzato nel cervelletto, non poteva farsi che un calcolo di probabilità. Esclusa la gomma per la R. W. negativa e per la nessuna influenza della cura antiluetica, rimanevano come affezioni più probabili il tubercolo e il glioma. Gli esami praticati non portarono elementi di giudizio sicuro. Benchè il paziente fosse in condizioni molto scadenti, non si poterono mettere in evidenza lesioni specifiche, sicchè la natura del tumore rimase incerta.

A parte tale questione, si deve ammettere in definitiva che la diagnosi, dati gli elementi messi in evidenza dall'esame clinico, non poteva riuscire difficile.

Interessante ci sembra qualche considerazione su taluni sintomi presentati dal paziente. Abbiamo sopra dichiarato che speciale importanza presentarono per la diagnosi i disturbi dell'equilibrio. Abbiamo insistito sul dato di fatto, che solo quando il paziente stava nella posizione eretta e durante il cammino, appariva la deficienza dei poteri coordinatori dei movimenti del corpo, il che dà luogo al senso di vertigine. Ciò corrisponde a quanto si ammette dalla maggioranza degli autori sulle funzioni regolatrici del cervelletto, che si esplicherebbero essenzialmente nella stazione eretta e nel camminare (André Thomas Strümpell).

Quanto alla vertigine nella posizione orizzontale, che nel paziente nostro ha fatto assolutamente difetto, ma che si verifica con grande frequenza nei tumori del cervelletto, essa non appartiene di diritto alla sindrome cerebellare. Si sa infatti (Dejerine) che la vertigine non è affatto costante o riveste scarsa importanza nell'atrofia e nella sclerosi del cervelletto, che rappresentano le lesioni in cui la sindrome cerebellare rimane più pura. Nei tumori invece non è affatto raro che oltre al cervelletto sia interessato l'apparato vestibolare ed in questo caso la vertigine, che riveste per solito il carattere rotatorio, può apparire anche nella posizione orizzontale, come può apparire con grande frequenza il nistagmo per compressione delle fibre decorrenti nel *tractus cerebello-vestibularis*, o per azione a distanza sulle fibre del *fasciculus longitudinalis posticus*. Per quel che riguarda dunque i disturbi dell'equilibrio, il nostro caso ha presentato i segni di una lesione pura del cervelletto ed il reperto anatomico confermò che la lesione, se aveva distrutto gran parte dell'emisfero cerebellare sinistro non appariva tale da far supporre azioni a distanza o su regioni limitrofe. Quanto al reperto oftalmoscopico, noteremo brevemente che la papilla da stasi bilaterale non aveva molto compromesso il visus, apparentemente buono: e che la maggiore estensione della stasi non era dalla parte del tumore, ma dal lato opposto; il che conferma il concetto che la prevalenza della papilla da stasi da un lato non indica costantemente che da questo lato risiede il tumore.

Degli altri elementi rilevati nel decorso della sindrome, la lieve emiparesi sinistra (forse meglio l'emiastenia?) l'ipotonia, la dismetria, la adiadococinesi non presentarono nulla di strano, giacchè fanno parte della sindrome cerebellare abituale su cui è d'accordo la gran maggioranza degli autori. In breve si potrebbe quasi dire che il nostro caso, più che per i sintomi presentati, ha interesse per l'assenza di quei sintomi che per solito sono prodotti, nel caso di tumori, per azioni varie secondarie a distanza, e rappresentano quindi delle sopra-strutture nel quadro clinico della lesione cerebellare. Un solo elemento sembrerebbe contraddire a questa considerazione: la presenza dei gravi disturbi psichici che, come abbiamo già accennato, non fanno parte abituale della sindrome presentata dai tumori del cervelletto. Non ripeteremo le ragioni per le quali questi disturbi non ci sembrò di doverli attribuire alla ipertensione cerebrale. Sta di fatto che, oltre alla mancanza di altri segni di eccessiva ipertensione cerebrale, un idrocefalo molto spiccato da giustificare questi disturbi non fu trovato all'esame anatomico. Il reperto che invece colpì la nostra attenzione fu la vasta zona di rammollimento nel quale era per così dire immerso il tubercoloma. Che il tumore sia circondato da una zona di rammollimento è fatto banale e ben spiegabile se si considera che la neo-formazione, durante l'accrescimento, deve necessariamente comprimere e quindi danneggiare il tessuto nervoso circostante. E' noto tuttavia che tale zona di rammollimento è sempre più accentuata quando si tratti di un tumore di granulazione, specie di un tubercoloma, in confronto per es. del sarcoma, benchè ambedue queste formazioni si comportino egualmente rispetto alla sostanza cerebrale, si accrescano cioè in modo espansivo, comprimendo e spostando il tessuto con il quale vengono in contatto. Secondo il nostro avviso, l'ampia zona di rammollimento che circondava il tubercoloma stava a testimoniare, più che il danno prodotto dalla compressione, sovratutto un danno causato dalle tossine bacillari. Tutto fa pensare che queste stesse tossine facessero sentire la

loro azione non solamente sulla zona circostante al tumore, ma anche a distanza sull'encefalo e fossero responsabili del grave disturbo cerebrale che si manifestava nel paziente con i disordini psichici riferiti. Che così veramente fosse, dovrebbe dimostrarlo anche lo stato generale del paziente, scadente in grado impressionante, mentre in fondo egli si nutriva bene e non presentava all'esame degli organi interni altre lesioni che spiegassero il pallore subitterico (urobilinuria), il dimagramento e lo scadimento generale. Non è quindi ingiustificato pensare che i gravi disturbi psichici del nostro paziente fossero di origine tossica più che di origine meccanica, e fossero provocati precisamente da riassorbimento delle tossine originatesi nel vasto focolaio tubercolare annidato nell'emisfero cerebellare sinistro.

Ricorderemo da ultimo che la paralisi respiratoria e poi, a breve scadenza, la morte del paziente, avvenute in occasione di movimenti del malato, dimostrano all'evidenza, come nei tumori del cervelletto, per variazioni anche leggere del liquor, provocate dai cambiamenti di posizione (o da punture lombari) possa aversi compressione del bulbo seguita da fenomeni gravi e talora anche da morte improvvisa.

RIASSUNTO.

L'autore riferisce un caso di tumore (tubercoloma) dell'emisfero cerebellare sinistro, in cui la sindrome clinica, decorsa con scarsissimi sintomi generali (papilla da stasi, cefalea) fu caratterizzata da disturbi dell'equilibrio a tipo cerebellare, con lieve *deficit* motorio a S., nistagmo intermittente e gravi e precoci disturbi psichici. L'autopsia dimostrò, oltre ad idrocefalo di media intensità un grosso tubercoloma con particolari note istologiche, circondato da vasta zona di rammollimento, localizzato nell'emisfero cerebellare sinistro. In assenza di segni di notevole ipertensione cerebrale l'autore ritiene che i gravi fenomeni psichici, molto rari nei tumori del cervelletto, fossero di origine tossica e precisamente dovuti all'assorbimento delle tossine originatesi nel grosso focolaio tubercolare necrotico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Chatelain Ch. *Les tumeurs cérébrales. Questions neurologiques d'actualité.* Masson, éd. Paris, 1922.
2. Dejerine. *Sémiologie des affections du système nerveux.* Ibid., 1914.
3. Mingazzini. *Anatomia clinica dei centri nervosi.* Unione Tip.-Ed. Torinese, 1913.
4. Oppenheim. *Trattato delle malattie nervose.* Soc. Ed. Libraria, 1904.
5. Baruck H. *Les troubles mentaux dans les tumeurs cérébrales.* G. Doin, éd. Paris, 1926.
6. Strümpell. *Malattie del sistema nervoso.* Vallardi, ed., 1922.
7. Fumarola G. *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso.* Ed. Pozzi, 1928.
8. Leube. *Diagnostica differenziale delle malattie interne.* Vallardi, ed.
9. Aschoff. *Anatomia patologica.* Unione Tip.-Ed. Torinese.
10. Mohr-Staehelin. *Trattato di medicina interna,* vol. V, Soc. Ed. Libr., 1927.

IV.

Ospedali Civili di S. Martino in Genova - VI Padiglione
diretto dal prof. A. Connio.

Sopra un caso di emorragia meningea [1]

per il prof. Pietro Berri, vice-primario.

Il caso che desidero comunicare ha un certo interesse non tanto per la natura e per il decorso della sindrome che lo ha portato alla nostra osservazione, quanto per il fattore tutt'altro che comune che, molto verosimilmente, ne ha determinato l'insorgenza. Se questo fattore, che balzerà in immediato rilievo dalla lettura della sola anamnesi personale prossima e di cui pare così logico il nesso con la sintomatologia presentata dal paziente, possa assurgere all'entità di unica causa efficiente o abbia solo valore di elemento occasionale su di un terreno predisposto, vedremo dalla breve analisi del caso e dalla discussione che ad essa seguirà.

Si tratta di un giovane di 31 anni, ammogliato con prole, di professione conducente di automobili, senza tare ereditarie (stando naturalmente a quanto ci ha riferito) e senza un passato degno di attenzione sino al 22° anno d'età. Pare non si sia mai contagiato di lue e pare anche che la professione attuale, esercitata da parecchi anni, non abbia mai influito sulla sua salute.

A 22 anni questo giovane ha sofferto di una bronchite acuta cronicizzata che ha ceduto il posto ad una sindrome asmatica che perdura, manifestantesi con accessi periodici aventi tutto il carattere di un tipico asma bronchiale. Da qualche tempo, per troncare gli accessi asmatici, il paziente faceva uso di iniezioni ipodermiche di « efedralina ». Queste iniezioni troncavano nettamente gli accessi tanto che ne vennero consumate parecchie scatole. L'ultima iniezione gli venne praticata dalla moglie il giorno 16 marzo all'inizio di un accesso asmatico iniziatosi subito dopo il pasto del mezzogiorno. Pare che l'ago della siringa sia stato infisso nella massa glutea ma molto in basso, verso la tuberosità ischiatica.

Immediatamente dopo l'iniezione il paziente che era divenuto terreo in viso, venne colto da crampi muscolari, agli arti inferiori specialmente, da malessere intenso con senso di angoscia, da tremori, da violenta palpitazione di cuore, da ronzii alle orecchie e da cefalea gravativa. Non vi furono disturbi visivi. Questa sintomatologia andò attenuandosi tanto che, due ore dopo, il paziente potè uscire, con la sensazione però di un impaccio, di una particolare rigidità nei movimenti di ogni gruppo muscolare. Alla sera non cenò perchè inappetente ma nella notte potè riposare. Però al mattino successivo il paziente dovette rinunciare ad ogni tentativo di alzarsi perchè colto da uno stato di rigidità muscolare che gli inibiva, per i dolori cui davano luogo, i movimenti, sopratutto quelli del tronco sulle coscie, e la stazione eretta. Rimase immobile per tutta la giornata, preferibilmente in posizione semi-assisa, afflitto anche da una forte cefalea che non gli dava tregua e che si esacerbava con i movimenti del capo. Insorsero anche stipsi e continuava l'anoressia. Non vi furono nausee nè vomiti. Verso sera la cefalea e la rigidità muscolare parvero attenuarsi tanto che nella notte il paziente potè dormire e al mattino del giorno seguente fu in grado di uscire per recarsi al lavoro, pur sentendosi alquanto impacciato nei movimenti. Senonchè nel pomeriggio venne nuovamente colto da cefalea, senso di rigidità muscolare e da dolori alla radice degli arti inferiori con irradiazioni lungo il decorso dello sciatico.

Nella mattina del giorno 19 il paziente potè nuovamente uscire, ma la solita sintomatologia gli impedì di perseverare nel lavoro ed egli dovette nuovamente mettersi

(1) Comunicazione al Congresso Sanitario degli Ospedali Civili di Genova, nella seduta del 30 aprile 1930.

a letto. Il giorno successivo venne colto da un accesso asmatico particolarmente violento, con tosse stizzosissima e copiosa espettorazione e da febbre che salì a 39°. Intanto la sintomatologia a carico dei muscoli si andava così aggravando che, per gli intensi dolori che gli impedivano di riposare, dovette ricorrere all'iniezione di oppiacei. In queste condizioni rimase a letto per cinque giorno ancora, trovando sollievo soltanto nelle iniezioni di morfina sinchè il 26 marzo si fece ricoverare all'Ospedale. Entra lo stesso giorno nel VI Padiglione al letto N. 68. Nella sommaria visita pomeridiana trovai il paziente pienamente cosciente ma in uno stato di grande agitazione per le sofferenze che egli accusava specialmente alla radice delle coscie con irradiazioni lungo i muscoli della gamba, più intense della cefalea che pure lo affliggeva. Rilevai un certo grado di rigidità mucale, pupille miotiche scarsamente reagenti alla luce; si destava gran dolore in ogni tentativo di praticare la manovra di Laségue tanto dall'uno che dall'altro lato ma non esistevano altri segni di sciatica. La temperatura ascellare era di 37°,7; il polso non superava le 84 battute al minuto, regolare e ritmico, piuttosto molle; il respiro era di frequenza lievemente accelerata.

Al mattino successivo, il malato che, mercè una iniezione di « dicodid », aveva trascorso una notte relativamente tranquilla ed aveva un aspetto meno sofferente, venne esaminato dal Primario. Si potè così, in base ad un accurato esame obiettivo, rilevare quanto segue:

Temperatura, polso e respiro invariati dalla sera precedente. Soggetto in discreto stato di nutrizione, dalla cute di tinta grigio-olivastra. Sensorio integro. Kernig spiccato, rigidità nucale. Pupille di diametro uguale, discretamente reagenti alla luce ed alla accomodazione (era scomparsa la miosi dovuta con tutta probabilità alla morfina di cui si era fatto grande uso). Riflessi patellari, achillei, cremasterici, addominali presenti e vivaci. Non Babinsky. Dermografismo rosso tardivo ma molto accentuato al tronco ed all'addome. Nulla a carico dei nervi cranici; nessun disturbo a carico degli sfinteri. Sensibilità tattile, termica, barica e dolorifica presente su tutta la superficie cutanea. In una parola, nessuna altra alterazione nella sfera nervosa.

A carico dei polmoni si rilevavano una respirazione rude su tutto l'ambito e rantoli a grosse bolle ad ambo le basi. La tosse era accompagnata da abbondante espettorazione mucosieropurulenta. Nulla a carico del cuore e dei vasi. Lingua patinosa, appetito scarso, addome trattabile, non dolente. Alvo stitico. La densità urinaria era di 1017. Nelle urine, eliminate in quantità normale, a reazione alcalina, altro di particolare non fu rilevato all'infuori di una grande quantità di fosfati.

Date la cefalea e l'evidente sindrome meningea venne immediatamente praticata la puntura del rachide che diede esito a liquido di colore giallo-rossastro fuoriuscente a pressione notevolmente elevata. Questo liquido, centrifugato, appariva di colore giallo ed offriva a considerare uno scarso sedimento costituito da ombre di globuli rossi. L'esame citologico mise in evidenza una piccola quantità di leucociti; con granulociti e linfociti in proporzioni pressochè uguali. Le reazioni di Nonne, Pandy e Benedeck furono positive; l'albumina era notevolmente aumentata (60 al rachialbuminimetro di Sicard). Le reazione di Wassermann risultò negativa.

La notte dal secondo al terzo giorno di degenza trascorse tranquilla mercè una iniezione ipodermica di « novalgina ». Però, indipendentemente dalle iniezioni analgesiche che furono praticate ancora per altre due sere, la sintomatologia dolorifica e lo stato di rigidità muscolare andarono rapidamente diminuendo. Prima a scomparire fu la cefalea che cominciò ad attenuarsi subito dopo la puntura lombare. Anche la fenomenologia bronchiale si ridusse moltissimo: in tutto il periodo di degenza non si manifestarono accessi asmatici. Per due sere ancora la temperatura si portò a 37°,7 poi scese al disotto di 37°. La frequenza del polso e del respiro non superò mai le cifre iniziali anzi andò maggiormente riavvicinandosi alla norma.

Al settimo giorno dall'ingresso il malato potè alzarsi da letto. Il Kernig e la rigidità nucale erano completamente scomparsi. Il giorno 3 di aprile, dopo otto giorni completi di degenza il malato venne dimesso pienamente ristabilito. Riveduto da me dopo qualche giorno asseriva di stare perfettamente bene anche per quanto si riferiva all'asma bronchiale.

Con gli elementi che ho posto in rilievo mi pare non possano sorgere contestazioni diagnostiche. Se con l'esame clinico e con i dati anamnestici poteva porsi una diagnosi generica di irritazione meningea, la puntura lombare ha chiaramente dimostrato la natura del processo morboso ed ha auto-

rizzato alla diagnosi di emorragia sottoaracnoidea. I caratteri del liquor erano quelli inequivocabili d'un liquido emorragico, incoagulabile, con i segni di una avanzata emolisi. La positività delle varie reazioni (Nonne, Pandy, ecc.) indice generico d'un aumento delle globuline del liquor come espressione d'uno stato flogistico delle meningi, nel caso nostro è legata con tutta probabilità anche alle globuline del siero del sangue stravasato. Altrettanto dicasi dell'iperalbuminorachia.

Per specificare maggiormente dirò che la rigidità della nuca ed il sintoma di Kernig, oltre alla cefalea, erano i soli sintomi clinici capaci di orientare verso la diagnosi di risentimento meningeo. Una volta ottenuto il reperto del liquor essi ci hanno autorizzato a porre la diagnosi della forma così detta *dolorosa* di emorragia meningea, piuttosto che d'una forma *comatosa*, d'una forma *demenziale*, di una forma con *torpore e contratture*. Mancavano difatti il coma col corteo dei sintomi bulbari, mancavano la sonnolenza, le contratture, lo stato confusionale della psiche mentre erano presenti la cefalea, la rigidità dolorosa della nuca, il Kernig con irradiazioni dolorose lungo le coscie (dolori di tipo radicolare). Non solo, ma in certi momenti della sua evoluzione, l'emorragia meningea del nostro caso ha presentato i caratteri di una di quelle forme *fruste* o *latenti* che possono permettere al paziente di accudire alle abituali occupazioni e che hanno una sintomatologia quanto mai vaga.

Nel suo decorso la sindrome che ha colpito il nostro soggetto, ha presentato delle elevazioni termiche che in un primo tempo, data la successiva insorgenza di un accesso asmatico su di un fondo di bronchite cronica riacutizzata, avrebbero potuto essere riferite alla fenomenologia bronchiale mentre in ultimo corrispondevano con tutta probabilità alla così detta *febbre emolitica*.

Nelle forme meningee di questa natura la rachicentesi ha dimostrato da una parte la loro relativa frequenza anche per cause d'entità apparentemente scarsa (1) o per cause che sfuggono totalmente (forme dette *essenziali*) e, d'altra parte, che la guarigione è molto più frequente dell'esito letale.

Anche nel caso nostro la rachicentesi, elemento essenziale per la diagnosi di emorragia sottoaracnoidea, è apparsa come la sola terapia razionale. Sottraendo del liquido emorragico diminuisce l'emolisi imposta all'organismo e diminuisce l'ipertensione rachidea, cause abituali tutt'e due dei sintomi di irritazione meningea (Claude).

***

Stabilita così la diagnosi veniamo alla causa od alle cause di questa emorragia. Dalla anamnesi prossima del paziente si rileva una progressione di fatti morbosi che sono però nettamente scindibili in due gruppi.

Un primo gruppo tiene immediatamente dietro all'iniezione di efedralina ed è certamente in diretto rapporto con l'iniezione stessa.

L'*efedralina*, composto messo recentemente in commercio da una casa tedesca, consta della unione di gr. 0,03 di *efetonina* e di gr. 0,0003 di *paranefrina* per fiala da 1 cc., da usarsi solo per via ipodermica per il trattamento dell'asma e del collasso e nella dose di non oltre tre fiale al giorno,

(1) Ho seguito quasi contemporaneamente a quello che ho descritto, un altro caso di lieve sindrome meningea con liquor xantocromico, per una semplice contusione della teca cranica senza frattura, fattore causale questo piuttosto comune.

a grandi intervalli. L'efetonina non è che *efedrina sintetica* e l'efredina è, com'è noto, l'alcaloide, da non molto studiato scientificamente nelle sue interessantissime attitudini farmacodinamiche, di una pianta dell'estremo oriente, *Ephedra vulgaris*. L'efetonina ha una formula molto vicina a quella dell'adrenalina di cui possiede le proprietà ipertensive senza averne gli inconvenienti. È più stabile, può essere somministrata per via orale con effetti più evidenti, l'ipertensione che provoca non è eccessiva, non s'instaura bruscamente, dura parecchie ore e ridiscende lentamente alla norma senza presentare fasi negative.

All'adrenalina si è fatto colpa infatti di non essere efficace che per via ipodermica perchè, data la sua costituzione chimica, viene attaccata dal succo gastrico, e, d'altra parte, l'iniezione ipodermica può dare numerosi inconvenienti come tremori, cefalea, palpitazioni.

L'efedrina o l'efetonina, come l'adrenalina, sono alcaloidi simpaticomimetici; esplicano un'azione antispastica e vasocostrittrice molto intensa tanto da apparire come il rimedio di elezione nell'asma bronchiale ed in ogni manifestazione anafilattica. L'uso dell'efetonina però, specialmente se iniettata sottocute, va attentamente sorvegliato e accortamente condotto in quanto non è raro veder comparire sintomi di ipertensione. Le iniezioni di efetonina sono indolore, di effetto rapido quanto quelle di adrenalina e non dànno che raramente degli choc vascolari. L'associazione di efetonina e di adrenalina (o paranefrina), da usarsi per via ipodermica, pare quindi molto razionale per combattere più efficacemente gli intensi accessi asmatici, le gravi crisi allergiche, gli stati ipotensivi (collasso) che possono sopravvenire in qualsiasi circostanza, come ad es., nel corso di speciali terapie.

L'adrenalina è presente nella fiala di efedralina in quantità molto piccola, tale certo da non suscitare le violente azioni collaterali che possono manifestarsi per azione di altri preparati antiasmatici ad alto tenore in estratto surrenale, sempre che il medicamento non venga introdotto nelle vene. È noto che l'adrenalina, iniettata endovena, nella dose di un milligrammo può dar luogo nell'uomo a fenomeni gravissimi e, in casi fortunatamente molto rari, anche alla morte.

Ho detto che la crisi che ha colto il nostro paziente subito dopo l'iniezione di efedralina era certamente in diretto rapporto con questa perchè essa presentava tutti i caratteri dello choc adrenalinico: pallore terreo, tremori, scosse muscolari, tachicardia, cardiopalmo, senso d'angoscia, cefalea. Il paziente aveva già praticato molte iniezioni di efedralina senza disturbi di sorta anzi con vantaggio. Si deve quindi ritenere, dato anche il repentino, immediato scoppio della sindrome, che tutto o parte del liquido iniettato sia penetrato direttamente in circolo, eventualità possibile anche perchè la iniezione era stata praticata nella massa glutea ma molto più in basso della sede adatta per le iniezioni.

Ammesse dunque la natura e l'origine di questo primo gruppo di sintomi, c'è da domandarsi se uno choc così violento non potesse per avventura essersi manifestato in un soggetto molto sensibile all'azione dell'adrenalina o di tossici affini per struttura chimica e per azioni biologiche. Ho voluto a questo riguardo saggiare, nei limiti del possibile, la situazione endocrina surrenale di questo soggetto che, per la particolare pigmentazione della cute e l'ipotonia circolatoria mi pareva orientato verso l'iposurrenalismo midollare.

La pressione arteriosa infatti, saggiata nel quarto giorno di degenza col metodo ascoltatorio, era molto bassa (sui 100 per la massima, sui 60 per la

minima). È vero però che il soggetto da molti giorni non si alimentava che con del latte e che gli oppiacei, di cui aveva fatto largo uso, hanno una azione ipotensiva.

Non potendo effettuare per ovvie ragioni i metodi proposti per la ricerca dell'ormone surrenale nel sangue o nell'urina, metodi chimici e biologici che presentano molte difficoltà e sono soggetti a svariate cause d'errore, ho preferito ricorrere ad una prova che l'esperienza di parecchi ricercatori dimostra estremamente sensibile e molto fedele per il rilievo della funzionalità dei vari apparati organici, e cioè all'*enzimoreazione*. I risultati di questa prova, ottenuti cimentando il siero di sangue dell'ammalato con disintegrati di surrene *in toto*, di sostanza corticale e di sostanza midollare separate, presentano molto interesse in quanto dimostrano una straordinaria intensità della reazione verso la corticale ed una reazione debolissima verso la midollare. La reazione è pure intensa verso la surrenale *in toto* e discreta verso la tiroide.

Ci rivelano questi risultati una netta ipofunzione surrenale midollare con ipoadrenalinemia ed una eccedenza funzionale della corticale?

Anche se essi appaiono di così immediata evidenza, non ci sembra facile trarne delle conclusioni decise per ammettere o meno un abnorme stato funzionale sia dell'uno che dell'altro elemento costitutivo della capsula surrenale. Se la corteccia sia o non sia l'organo specifico della secrezione colesterinica, se la colina, ormone parasimpaticomimetico, sia o non sia l'ormone corticale, si debba o non si debba ammettere che corticale e midollare siano produttori di ormoni antagonisti o costituiscano piuttosto una unità fisiologica, non è qui il caso di discutere, anche se il grande divario che l'enzimoreazione sul siero del nostro malato ha messo in evidenza tra corticale e midollare, paia confermare, unitamente a qualche vago elemento clinico, uno stato di ipofunzione midollare. Mentre, per mancanza di qualsiasi sintoma di vero e proprio ipersurrenalismo corticale, si può solo presumere un aumento forse occasionale, forse transitorio, non si sa se compensatorio od antagonista, della funzione corticale.

L'enzimoreazione discretamente accentuata verso la tiroide potrebbe fare anche ammettere un grado leggero di iperfunzione tiroidea. Orbene è noto che la secrezione tiroidea sensibilizza le terminazioni nervose simpatiche verso l'azione dell'adrenalina.

Se così stanno le cose siamo però di fronte ad una situazione paradossale: un iposurrenale ha presentato una reazione violenta all'adrenalina.

Se questo particolare comportamento del sistema neuro-vegetativo verso l'adrenalina non è comunemente rilevabile in clinica (a me è capitato di osservare che dei tubercolotici, con netti sintomi di iposurrenalismo midollare e di simpaticoastenia, hanno presentato delle gravi sofferenze per una sola iniezione ipodermica di adrenalina, e ciò si spiega col fatto che, sopratutto nella fase estrema del male, tanto il simpatico che il parasimpatico reagiscono malamente, per una incoordinazione, per una insufficienza del sistema vegetativo che può giungere alla paralisi, all'arresto dei collegamenti e della regolazione vegetativa) è nettamente dimostrabile che animali da esperimento, minorati nella funzione surrenale o privati addirittura dei surreni, possono diventare estremamente sensibili a dosi infinitesime di adrenalina. Il prof. Viale che, nell'Istituto Fisiologico di Rosario di Santa Fè ha fatto esperire indagini sull'argomento, ritiene trattarsi di una ipereccitabilità del sistema simpatico, mentre il parasimpatico antagonista è deficiente nella sua funzio-

ne, tant'è vero che è poco eccitabile mediante la colina. Del resto è noto ai clinici che una reazione esagerata all'adrenalina non depone assolutamente per una simpaticostenia costituzionale.

Ma nel nostro paziente, oltre a questo stato di probabile iposurrenalismo midollare con iposimpaticostenia, esisteva un'altra sindrome che riassume la reale situazione neurovegetativa del soggetto: l'asma bronchiale. Quest'affezione, di cui il paziente soffre da nove anni, è di per sè l'espressione d'un turbamento dell'equilibrio umorale e dell'equilibrio neurovegetativo. È noto come questo squilibrio neurovegetativo si manifesti con un aumento del tono vagale o con una inibizione del simpatico e che, tanto nell'uno che nell'altro caso, si ha uno stato di ipotensione. Si ricorre perciò in casi simili all'adrenalina ed alla efetonina, con reale successo. Io ritengo tuttavia, e ciò sia detto per incidenza, che, indipendentemente dalla possibilità di situazioni paradosse come quelle studiate dal Viale, l'azione di queste sostanze a carattere ormonico, brutalmente introdotte nell'organismo e in dosi sempre molto elevate relativamente al reale contenuto ormonico del sangue o a quello che può venire liberato dai tessuti in caso di necessità, sia ben lungi dal compensare o dal sostituire l'azione armonica, perfettamente coordinata di quello o di quest'ormone o di più ormoni contemporaneamente se all'organismo, in determinate circostanze, necessita l'azione sinergica di più ghiandole.

C'è ancora un altro elemento nel nostro paziente che va tenuto in una certa considerazione, a maggior chiarimento del suo abito costituzionale: la fosfaturia. La fosfaturia oltre ad essere, com'è noto, la manifestazione più evidente della così detta « diatesi fosfatica » che fa parte delle diatesi urolitogene, si osserva con una certa frequenza in soggetti a sistema nervoso labile, in istato di squilibrio neurovegetativo, fisicamente non molto robusti. Siccome vengono eliminati cristalli di fosfato tri- e bicalcico si ha una sensibile eliminazione di calcio e la vera essenza patologica del fenomeno consiste precisamente in questa calciuria. La fosfaturia del nostro soggetto, che è un asmatico, per questa perdita di calcio, completa la sua fisionomia neurovegetativa.

Resta ora da dimostrare quale nesso possa esservi tra la sindrome tossica di tipo adrenalinico e l'emorragia meningea.

Attenuatisi dopo brevissimo tempo e poi scomparsi nelle 24 ore i sintomi dello choc adrenalinico, compaiono, dopo un breve periodo di tregua e aumentano progressivamente di intensità, i sintomi di una irritazione meningea e d'un aumento della pressione endorachidiana legati ad un processo di cui, alcuni giorni dopo, la rachicentesi svela la natura. Tali sintomi, mercè la decompressione operata dalla fuoriuscita di liquor ematico, rapidamente si dileguano dando una nuova conferma dell'esattezza della diagnosi.

Come può essersi prodotto questo spandimento di sangue negli spazi sottoaracnoidei e qual parte ha sostenuto l'efedralina nel meccanismo della sua produzione?

L'adrenalina e l'efetonina, introdotte nell'organismo per via parenterale, producono degli intensi effetti sul circolo che conducono ad un aumento della pressione arteriosa, tanto maggiore quanto più rapida è la via di penetrazione dei due alcaloidi. La vasocostrizione brusca che si manifesta sotto l'azione dell'adrenalina in vari territori arteriolari e capillari, della pelle specialmente e delle mucose, mentre altri territori reagiscono in minor misura ed altri restano indifferenti, provoca uno spostamento della massa

sanguigna. Nell'àmbito del cervello si ha un aumento della quantità di sangue e v'è un aumento indubbio della pressione del liquido cefalo-rachidiano che potrebbe però insorgere anche in seguito ad iperemia dei vasi cerebrali (1). Si ha anche un aumento della pressione venosa perchè il sangue scacciato dalle arterie e dai capillari si accumula nella sezione venosa del circolo. Si manifestano perciò dei fenomeni di stasi in determinati territori che negli animali, in seguito a somministrazioni notevoli di adrenalina, possono portare ad es. all'edema polmonare acuto.

Si può ammettere quindi che l'efedralina, anche nel caso nostro, abbia provocato un'iperemia dei vasi meningei ed un aumento della pressione venosa e capillare anche nel territorio vascolare meningo-encefalico.

Ma questa brusca iperemia attiva o passiva, in un soggetto a sistema circolatorio periferico apparentemente integro, è sufficiente per provocare un'emorragia per *rexin* o sia pure per *diapedesin?*

Sarebbe certo suggestivo il ritenere che, analogamente a quanto sin dal 1911 il Vernoni ha dimostrato per il polmone ed il miocardio di animali da esperimento (sotto l'azione combinata però di adrenalina e di cardiocinetici), anche nelle meningi, che posseggono una trama vascolare così fitta, l'aumento della pressione venosa e capillare possa provocare delle emorragie multiple. Mancano dati sperimentali in proposito, nè sarebbe difficile l'istituire ricerche del genere usando anche l'efedralina. Si deve inoltre tener presente che i plessi coroidei risentono naturalmente dell'iperemia del territorio vascolare meningo-encefalico con conseguente aumento della quantità del liquor e possibile aumento della pressione endorachidea. Anche per questo fattore, io ritengo che, pur ammettendo che, per la ricca vascolarizzazione della pia madre, emorragie possano venir provocate con grande facilità da una stasi, da una congestione o da una alterazione degenerativa dei capillari, pur ammettendo la produzione di una imponente iperemia meningea per opera dell'efedralina, l'eventualità d'una emorragia per il semplice fatto d'un aumento sia pure di molti millimetri di mercurio ma sempre transitorio della pressione arteriosa a sistema vascolare anatomicamente integro, sia eccezionale nell'uomo, per non dire impossibile.

Dato dunque per dimostrato che nel nostro caso l'efedralina abbia determinato un forte aumento della pressione congestionando le meningi, tenendo anche presente che l'iniezione è stata praticata durante il pasto ed all'inizio d'un accesso asmatico, fattori ambedue di oscillazioni della massa sanguigna, quali elementi possono aver minorato la resistenza delle pareti o degli endotelii vasali?

Vanno esclusi intanto in modo assoluto i due fondamentali momenti etiologici dell'emorragia meningea, la sifilide e l'alcoolismo. La prima è negata anche dalla Wassermann del liquor, il secondo dalle affermazioni recise del soggetto che non presentava alcuna stigmata di etilismo cronico.

(1) I fisiologi americani e, in Francia, la scuola del Claude avevano fatto rilevare una « ipersecrezione » o una ipertensione del l. c. r. sotto l'azione dell'adrenalina. Recentemente Sorel (Tesi di Tolosa, 1928) citato dal Riser (*Le liquide céphalo-rachidien*, Masson, éd., 1929), ha constatato che l'iniezione endovenosa di piccole dosi di adrenalina provoca un aumento simultaneo della pressione arteriosa e di quella endorachidea senza per altro che vi sia una vera e propria ipersecrezione di liquor. Le arterie cerebrali sotto l'azione dell'adrenalina non si contraggono, anzi la massa encefalica aumenta considerevolmente di volume ed in modo del tutto passivo. Quest'aumento di volume è sufficiente a spiegare l'aumento della tensione di un liquido contenuto in un sistema osseo e membranoso praticamente non dilatabile.

L'età ancora molto giovane del paziente, lo stato dei vasi periferici e le cifre della pressione arteriosa non permettono di pensare ad una arteriosclerosi sia pure precoce o ad una ipertensione essenziale; l'assenza di un morbo di Bright esclude una di quelle forme spesso silenti di emorragia che Vaquez ha pittorescamente chiamato « epistassi meningee ». Difettano insomma tutti i momenti etiologici che troviamo elencati nei trattati.

Per quanto il paziente facesse uso da tempo d'un preparato adrenalinico non è neanche il caso di pensare a quelle alterazioni vascolari che sperimentalmente si vedono tener dietro alla somministrazione prolungata anche di dosi piccolissime di adrenalina e che nell'uomo non pare possano prodursi neppure in seguito all'uso prolungatissimo di iniezioni di adrenalina.

In base a quanto ho riferito non pare agevole dunque l'includere la causa dell'emorragia meningea che ha colpito il nostro paziente fra quelle note e consuete e perciò, raccogliendo le vele dopo aver navigato a lungo nel vasto, periglioso mare delle ipotesi, non ci resta che ritenere come più verosimile d'ogni altra la seguente spiegazione:

L'abnorme fragibilità della trama vascolare meningea dipende nel nostro soggetto da una ipotonia vascolare costituzionale in individuo costituzionalmente vagostenico ma con simpaticoestesia; la sindrome asmatica, influenzabile già di per sè nelle fasi accessuali la pressione endocranica, con la frequente riacutizzazione del processo bronchiale, ha potuto determinare una tendenza agli stati congestizii dei vasi meningei con stasi venosa. L'iniezione, casualmente endovenosa, dell'associazione dei due più potenti farmaci ipertensivi, con l'iperemia e con la stasi endocraniche cui dà luogo il brusco spostamento della massa totale del sangue da essi provocata, ha probabilmente il carattere di causa occasionale agente su di un terreno vascolare alquanto labile per fattori costituzionali ed acquisiti.

Questa mia comunicazione presenta un interesse puramente casistico ma essa ha il suo corollario pratico. Bisogna procedere con molta cautela nell'uso di composti ad azione adrenalinica anche se ottimi e sempre grandemente efficaci, evitando in modo assoluto la via endovenosa, ricordando che talvolta sono precisamente i soggetti che, in via dottrinale, dovrebbero trarne maggiori benefizii quelli che reagiscono più violentemente e spiacevolmente anche a piccole dosi di estratto surrenale o di sostanze a questo chimicamente e biologicamente affini.

In quanto al verosimile rapporto di causa ad effetto fra azione pressoria di tipo adrenalinico ed emorragia meningea che ho cercato di mettere in rilievo nell'illustrazione del mio caso, tenendo naturalmente nel debito conto tutte le concause, mi pare possa venir segnalata anche questa evenienza, per quanto eccezionalmente rara, da includersi comunque tra i fattori etiologici di una emorragia delle meningi cerebrali e spinali.

Aprile, 1930.

RIASSUNTO.

Viene illustrato un caso di emorragia sottoaracnoidea di tipo *algico* insorta in un giovane di 31 anni affetto da asma bronchiale, successivamente ad una iniezione di un preparato a base di efetonina e di adrenalina che aveva provocato una intensa reazione di tipo adrenalinico. È probabile che il medicamento ipertensivo, penetrato direttamente in circolo, provocando iperemia e stasi nel distretto vascolare meningo-encefalico, abbia agito come causa occasionale su di un terreno vasale abnormemente fragile per fattori costituzionali ed acquisiti.

RIVISTA SINTETICA

R. Clinica delle malattie nervose e mentali di Roma
Direttore inc.: G. Fumarola

Sulla etiologia e la cura della sclerosi a placche.

G. Ayala, aiuto e l. d.

Mentre sono tutt'altro che diradate la ignoranza e la disparità di vedute sulla etiologia, sulla patogenesi e sulla natura della sclerosi disseminata, regnano ancora le maggiori incertezze e l'empirismo, solo in parte giustificato, sulla cura di questa grave neuropatia. Il problema della terapia è talmente connesso con la quistione della interpretazione della natura del processo morboso gliosclerotico, che riuscire a precisare quest'ultima significa schiudere certamente l'orizzonte alla soluzione del primo.

Purtroppo anche oggi forse non siamo autorizzati a modificare l'affermazione di Veraguth e di A. Thomas che « la sclerosi a placche continua ad essere uno dei più grandi enigmi della scienza ». In nessun'altra affezione, infatti, noi constatiamo tante incongruenze fra i dati clinici e i reperti anatomici e le nozioni fisiopatologiche sono, conseguentemente, ancora così rudimentali. Forse in nessun'altra malattia del sistema nervoso — giustamente osserva il Veraguth — si riscontrano tante e così grandi difficoltà, a volte insormontabili, come nella sclerosi a placche, quando si cerca di determinarne il carattere anatomo-patologico. E mentre questi problemi aspettano la soluzione soddisfacente, rimangono tutt'altro che chiuse le discussioni per definire: se la sclerosi disseminata sia una malattia di origine endogena od esogena: se sia un'entità morbosa assolutamente autonoma, ovvero abbia rapporti con la sifilide, con la encefalite epidemica e con l'atassia acuta, con la neuromielite ottica; quali siano le condizioni essenziali per il suo sviluppo: quali i fattori eitologici occasionali e quale la resistenza congenita o acquisita dell'organismo contro la speciale affezione. Evidentemente, mancando anche l'accordo fra gli AA. sul modo di interpretare i vari aspetti istopatologici peculiari delle lesioni polisclerotiche, le menzionate controversie restano senza il più solido punto di partenza e di uno dei dati di fatto più essenziale.

Per Strümpell, Ziegler, Müller ed altri, sostenitori della dottrina della *gliosi primaria endogena*, la questione della etiologia della sclerosi disseminata si risolveva semplicemente in un problema di sviluppo. Secondo tale teoria, infatti, la causa efficiente della malattia starebbe in una tendenza anormale e congenita della glia a proliferare e in una parallela minore resistenza del parenchima nervoso. A sostegno della detta teoria si allegava il fatto di riscontrare la proliferazione gliale in tutti i focolai di sclerosi, anche in quelli senza alterazioni del parenchima e dei vasi, ed il fatto di trovare associato alle lesioni tipiche delle placche di sclerosi, occasionalmente, segni di disturbo dello sviluppo della nevroglia (gliosi pericentrale, siringomielia, gliomi).

Ma contro la detta teoria stanno numerosi reperti istopatologici, specialmente di quei casi con focolai recenti, sui quali, non è qui il momento di insistere, che non si saprebbe come interpretare se la sclerosi a placche si concepisce come una malformazione congenita e si considera la proliferazione della nevroglia come una *ipergliosi endogena* simile ad un processo neoplastico. Nè vale appellarsi alla giusta osservazione di Strümpell che non si conoscono casi di trasmissione della malattia da un individuo ad un altro e che le forme famigliari siano molto rare, quando si sa che lo stesso accade per altre malattie, certamente infettive (demenza paralitica, encefalite letargica).

Anche Charcot pensava che si trattasse di una gliosi primaria, ma di origine infiammatoria, di un processo, cioè, analogo alla infiammazione cronica interstiziale di altri organi (fegato, rene). Secondo questa concezione le alterazioni delle guaine mieliniche sarebbero secondarie alla proliferazione della glia. Déjerine e Pierre Marie, invece, hanno sostenuto, e non senza fondamento, che la lesione primaria del processo fosse a carico dei vasi sanguigni: seguirebbe la perturbazione della nutrizione dei tessuti circostanti ai vasi, causa della degenerazione delle fibre nervose o della estensione del processo infiammatorio al tessuto perivascolare con la proliferazione simultanea o conseguente della nevroglia. Lo stesso Déjerine e A. Thomas nel 1902 pensavano che la

sclerosi a placche « non fosse che una forma lenta e attenuata della mielite disseminata di Westphal ». Anche Borst ammette che il virus della sclerosi a placche circolante nel sangue produce un'arterite dei piccoli vasi con alterazioni croniche infiammatorie e proliferative che condurrebbero a disordini nutritivi e ad una congestione linfatica. D'altra parte Redlich pensa che la lesione primaria sia a carico delle guaine mieliniche e che la natura della malattia sia quella di una degenerazione acuta simile a quella della *neuritis periaxalis* delle malattie tossiche. Anche per Dawson non esisterebbero prove sufficienti, nella sclerosi a placche di una vascolarite primaria; la proliferazione delle cellule avventiziali dei vasi, sarebbe secondaria alla infiltrazione di cellule granulo-adipose, indizio di un processo di riassorbimento dei prodotti di disintegrazione della guaina mielinica, e perciò le alterazioni riscontrabili in un'area recente sarebbero da riportare più a quelle di una mielite tossica che a quelle di una mielite infettiva.

È sopratutto la scuola di Vienna che ha considerato la demielinizzazione come il fatto primario simile a quello della nevrite degenerativa di Gombault. Ma è giusto ricordare che questo avvicinamento fra i due processi fu già intravveduto fin dal 1884 da Babinski e poi più chiaramente da lui espresso nel capitolo del Traité de Méd. de Charcot Bouchard sulle polineuriti e sulla nevrite segmentaria periaxiale. Questa concezione sviluppata e completata, ha condotto O. Marburg a considerare la sclerosi a placche come una *encephalo-myelytis periaxialis scleroticans*, della quale la prima fase sarebbe segnata dalla comparsa nelle guaine mieliniche dei corpuscoli di Elzhols, e l'ultima fase della distruzione completa delle guaine medesime e poi dei cilindrassi con la conseguente comparsa di granuli carichi di prodotti di disfacimento; infine verrebbe il processo riparatore di gliosi protoplasmatica nella corteccia cerebrale, fibrillare nella regione sottocorticale; le lesioni dei vasi segnerebbero l'ultima fase del processo istopatologico encefalomielitico.

Come si vede da questi brevissimi cenni, la questione della precedenza delle lesioni di uno o dell'altro elemento istologico, che implica anche l'altra della interpretazione della natura del processo, rimane in discussione e molto complessa; nè qui crediamo di approfondirla: ci basti ricordare che essa ancora divide gli autori in due campi. Per alcuni la sclerosi disseminata è una malattia di origine infettiva e le lesioni che la caraterizzano sono di natura nettamente infiammatoria, data l'esistenza di infiltrazioni linfo- e plasmatocitarie nelle guaine dei vasi sanguigni; per gli altri, che considerano l'infiltrazione perivascolare costituita da cellule granulo-adipose secondarie alla degenerazione della mielina e alla proliferazione gliale, una tale origine non sarebbe ammissibile. Ma non si può negare che la perivascolare linfo- e plasmatocitaria, osservata a volte nelle forme acute della malattia, sia l'indizio di una reazione cellulare quale si osserva nelle malattie del sistema nervoso da microrganismi. È lecito, quindi, pensare che anche la sclerosi disseminata abbia la stessa origine e che le lesioni proprie di questa malattia almeno passino per uno stadio infiammatorio. Bisogna per altro riconoscere che le lesioni dei vasi sanguigni in certi casi ad inizio subdolo ad evoluzione lenta e progressiva con liquor negativo e nello stesso caso in certi tratti sembrano nettamente secondarie e trascurabili di fronte alla imponente reazione gliale tanto da autorizzare la distinzione (Müller) di una forma comune endogena da una forma infettiva, rara, vera encefalomielite disseminata. Ma bisogna tener presente che anche nelle vecchie placche lo stato dei vasi è vario, non è raro che essi si presentino moltiplicati con la parete ispessita e sclerosata e col lume ristretto, (A. Thomas). Del pari non è privo d'importanza il fatto che in alcuni casi sono state riscontrate lesioni delle meningi, in genere lievi, che, però, possono essere così spiccate o associate ad una vascularite da presentare molte analogie con le lesioni della lues midollare (caso di Long e Thomas). Non si comprende, dunque, come si possa negare, senza neanche fare delle riserve, l'origine e la natura infiammatoria del processo polisclerotico e la individualità della malattia.

Anche R. Brain, che recentemente (1930) ha riveduto tutto il dottrinale riguardante la sclerosi a placche, ammette questa origine e viene alla conclusione che le placche fibro-nevrogliche non siano che l'esito finale del processo infiammatorio iniziale. Certo si è che le dette lesioni si distribuiscono di preferenza attorno ai vasi, immediatamente sotto la pia e presso le pareti dei ventricoli cerebrali, ed hanno la ben nota caratteristica di rispettare in gran parte il cilindrasse, l'axostroma di Kaplan, e di non dar luogo a degenerazioni secondarie delle fibre nervose.

In favore dell'origine infiammatoria della sclerosi multipla, infine, milita la sua frequenza relativamente alta, specialmente in alcuni paesi dell'Europa del Nord, nella Svizzera, dove, secondo Veraguth, nel 1924 vi erano da 1000 a 1500 polisclerotici, cioè

più polisclerotici che neuroluetici, e in alcuni Stati (Michigan, Minnesata, Wiscousin) della Confederazione nord-americana (1). Ora questa frequenza non si spiegherebbe se si considerasse la malattia come una forma morbosa degenerativa, simile alla corea di Huntington, al morbo di Wilson, a quello di Friedreich, all'atrofia famigliare del nervo ottico, e così via: forme relativamente molto rare.

L'aver dimostrata la natura infiammatoria delle lesioni polisclerotiche significa confermare l'origine infettiva della malattia come aveva enunciato, più che dimostrato, P. Marie fin dal 1884, quando cercava la causa della infermità in un'affezione acuta febbrile pregressa (scarlattina, rosolia). Non era e non è difficile intracciare nella anamnesi dei polisclerotici un attacco influenzale, o il tifo, o la malaria (2), o la dissenteria, o un'infezione puerperale, o un processo infettivo dentario, e così via; ma è difficile, per non dire arbitrario, attribuire ad una di queste infezioni il valore di fattore etiologico della malattia. La peculiarità delle lesioni istologiche e la loro distribuzione indica che deve esistere un'unica causa e che non si possono fondatamente invocare agenti infettivi di natura ed origine tanto differente. D'altra parte ai numerosi altri fattori etiologici volta a volta accusati (clima, eredità, emozioni, intossicazioni, endogene ed esogene, gravidanza, sbalzi di temperatura, ecc.) non è lecito attribuire che un valore, se ne hanno alcuno, assolutamente secondario di fattori occasionali, diminuenti, verosimilmente, in determinati casi e circostanze, la resistenza dell'organismo e facilitanti, come si ammette più o meno fondatamente per tutte le malattie infettive, l'azione nociva dell'agente specifico, ovvero aggravante un processo già in atto (3). È possibile per es. che i veleni esogeni (piombo, rame, zinco, alcool, ossido di carbonio) producendo un'arterite tossica, predispongano i tessuti all'attecchimento dell'agente specifico della malattia, sia esso un virus vivente, ovvero una sostanza tossica o tossinica speciale. L'esistenza di una tale sostanza veniva indicata dalle caratteritiche lesioni perivascolari, ritenute causate dalla tossicità del liquor, il quale anche nei comuni esami chimici si trova alterato in un grande numero di polisclerotici, numero divenuto sempre maggiore con il perfezionarsi dei mezzi d'indagine, fino ad aversi una percentuale del 77 % di reazione dell'oro colloidale positive (Chevassut). Evidentemente l'esame del liquor, importantissimo per la diagnosi della malattia, non può risolvere la questione se le lesioni anatomiche siano prodotte da una sostanza tossica circolante nel sangue ovvero da un parassita o da un virus vivente neurotropo. In generale si propende per questa ultima possibilità, anche tenendo presenti le analogie delle lesioni istopatologiche della sclerosi a placche con quelle di altre encefalomieliti. Comunque è verosimile che, almeno in parte, la diffusione della infezione avvenga a mezzo della corrente sanguigna e dello stesso liquor cefalorachidiano, le alterazioni del quale sono state, perciò, il punto di partenza più importante per le ricerche miranti alla risoluzione del problema etiologico della sclerosi disseminata.

Una data importanza nella storia di queste ricerche è segnata da quelle eseguite nel 1913 da W. E. Bullock. Questi osservò dopo 13 giorni di una iniezione di cmc. 2 di liquor di un polisclerotico, fatta nel nervo sciatico di un coniglio, l'insorgere nell'animale della paralisi degli arti posteriori e il 16° giorno la tetraparesi. Lo stesso liquor, dopo essere stato 14 giorni in ghiacciaia, fu iniettato ad altri 2 conigli, ma solo in uno, dopo 21 giorni, fu constatata una lieve paresi transitoria di una zampa posteriore. In base a queste ed a numerose altre esperienze Bullock venne alla conclusione che la malattia è dovuta ad un microrganismo filtrabile ovvero ad un veleno solubile nel liquor; conclusione che egli ha mantenuto nel 1921 dopo altre ricerche, per quanto non sia mai riuscito ad osservare alcun microrganismo.

Frattanto Ph. Kuhn e G. Steiner (1917) avevano segnalato la presenza di una spinocheta paragonabile a quella ittero aemorragiae nel sangue e nei vasi del fegato di un

(1) Secondo Lloyod H. Ziegler negli Stati Uniti ci sono non meno di 10000 vittime della malattia. Nella sola Mayo Clinic dal 1915 al 1928 furono curati poco meno di un migliaio di polisclerotici di 529 dei quali si poterono seguire le sorti.

(2) Sono stati descritti da Autori italiani specialmente (Torti, Angelini, Marchiafava e Bignami, Bastianelli, Castellani) casi clinici, nei quali una sindrome più o meno completa di sclerosi a placche è stata ricollegata ad una infezione malarica.

(3) Con le gravidanze e coi parti, molto spesso, coincidono l'insorgenza o l'aggravamento della malattia. Così in una paziente del mio reparto sembra che la sindrome si sia iniziata in occasione della prima gravidanza, e certo si aggravò nelle tre successive, sì che fu necessario interromperle e alla quinta si credette opportuno procedere alla sterilizzazione. Tutte le volte l'interruzione della gravidanza fu seguita da rimissioni talmente spiccate della sindrome che la paz. si riteneva guarita.

gruppo di cavie divenute paraplegiche dopo l'inoculazione con il sangue ed il liquor di un polisclerotico. Si trattava di uno spirochete molto sottile, spesso fornito di un piccolo nodulo alla estremità ed, a volte, di un prolungamento ciliare messo in evidenza all'ultramicroscopio o sugli strisci colorati con il metodo di Löffler o con quello di Levaditi ed anche nelle sezioni istologiche del tessuto epatico. Chiamarono *Spirochaete argentinensis* questo microorganismo in quanto scoperto e studiato a Strasburgo (*Argentoratum* dei Romani). Steiner iniettò il liquor di uno dei suoi pazienti in un Macacus Rhesus, il quale restò normale fino al febbraio 1918 quando presentò una paralisi transitoria degli arti posteriori, e nel giugno, 16 mesi dopo l'inoculazione, all'autopsia dell'animale sacrificato trovò sui due emisferi cerebrali delle placche visibili ad occhio nudo con caratteri istologici che ricordavano quelli della malattia dell'uomo. Steiner pensa che il virus della sclerosi a placche non sia trasmissibile da uomo ad uomo, ma sia inoculabile da insetti o da aracnidi che vivono nei boschi, sopratutto dalle zecche (*Ixodes ricinus*). Su 22 polisclerotici, 21 dicevano di avere ricevuto dei morsi di zecca. Anche Schüller ed Hauptmann hanno rintracciato nell'anamnesi dei polisclerotici punture di zecche.

Le ricerche di Simons e di Marinesco confermarono l'esistenza della *Spirochaeta Argentinensis* nel liquor di cavie iniettate per via intracerebrale con liquor di soggetti affetti da sclerosi a placche, però le altre ricerche di Marinesco riuscirono vane. Lo spirochete fu trovato, sebbene molto raramente e con difficoltà anche da F. Kalberlah, A. Pettit, G. J. Stephanopoulo, Sicard, Paraf e Lermoyez, dagli stessi Kuhn e Steiner in casi di forme acute e non di quelli cronici di sclerosi a placche. Del pari positive furono le ricerche di G. Schlosmann, V. Jensen e G. E. Schroeder, di E. Jorlow e E. Rud, di D. K. Adams e Blacklock, Dunlop e Scott, Siemerling, Von Speer, J. Schuster e di pochi altri. È da osservare che questi ricercatori hanno trovato forme di parassiti non del tutto uguali a quelli di Steiner e in una percentuale minima delle numerosissime esperienze e indagini accuratamente condotte. Sicchè si rimane perplessi sul loro valore probativo, specialmente se si considera che non sono meno numerosi i ricercatori che hanno ottenuto risultati assolutamente negativi, sia nelle loro ricerche batterioscopiche, sia rispetto alla produzione di sintomi di *deficit* motorio negli animali da loro inoculati (Siemerling e J. Racke, Hauptmann, Olsen, Guillain, Jacquet e Lechelle, Church, Rothfeld, Freund e Hornowski, Birley e Dudgeon, Magnus, O. Teague, Achard, Claude, Schaeffer e Alajouanine, George S. Stevenson, Noguchi, J. A. Barré e Reys, Tripi, Jervis, ecc.). Speciale importanza hanno le esperienze negative di Noguchi, il quale iniettò il sangue ed il liquor di 8 polisclerotici ai conigli e alle cavie per via intracerebrale e intraperitoneale, intravenosa, intraoculare ed intratesticolare. Tutti i tentativi sui vari terreni di cultura adatti per altri spirocheti riuscirono negativi. Noguchi attirò l'attenzione sopra il fatto che nel sangue o nell'emulsione degli organi, quando l'illuminazione dell'ultramicroscopio è parziale, si può constatare la presenza di filamenti delicati a rosario di differente lunghezza e larghezza, somiglianti agli spirocheti; con una illuminazione totale invece questi appaiono più sottili degli spirocheti. Egli crede che Kuhn e Steiner abbiano interpretato questi filamenti, provenienti, secondo lui, dai globuli rossi alterati, come spirocheti.

Tuttavia Steiner ha continuato le sue ricerche e nel Congresso di Amburgo (settembre 1928) comunicò di avere osservato nelle sezioni al congelatore allestite con un suo metodo di impregnazione argentea, in tre cervelli di polisclerotici, nello strato sottoependimale dei ventricoli cerebrali entro il citoplasma delle cellule di glia, particolari formazioni argentofile come granuli o sfere o bastoncelli contorti o diritti, ecc. che egli considera elementi estranei all'organismo e al tessuto nervoso e interpetra come il residuo o i detriti di spirocheti in fase degenerativa o in dissoluzione. Trovò inoltre, dopo un'osservazione protratta per 3 anni, spirocheti rarissimi e isolati, ben conservati, di forma ondulata, di grossezza variabile, con spirali strette. Non di rado trovò esemplari con sole due o tre volute senza spirali: a volte vide alle estremità del parassita due granuli distinti argentofili e nel corpo di esso dei noduli e delle formazioni ad ansa. Nello stesso congresso Pette, invece riferì di non aver trovato nessuna spirochete nel cervello di 4 polisclerotici e fece rilevare lo strano modo di presentarsi isolati degli spirocheti nei casi di Steiner, quando si sa dalla biologia di altri spirocheti che tali parassiti si presentano a gruppi e ad ammassi. Vero è che Pette non fece che parte delle sue ricerche con metodo di colorazione di Steiner. Ne più fortunate riuscirono le ricerche di Stevenson in quattro casi e di Jervis in un caso eseguito col metodo di colorazione di Jahnel modificato.

Mentre l'esistenza della spirochete argentinense resta *sub judice*, una nuova via si apre alla soluzione del problema etiologico e terapeutico grazia alle ricerche eseguite

da Kathleen Chevassut nel laboratorio e sotto la guida di J. E. Barnard col materiale clinico, coi mezzi e la collaborazione di James Purves-Stewart.

La Chevassut cominciò col ricercare il comportamento delle reazioni colloidali coi liquores di ben 189 polisclerotici e potè constatare che, mentre coi comuni metodi di laboratorio poteva mettere in evidenza l'anormalità umorale, solo nel 40 % dei casi, questa percentuale saliva al 77 % se prendeva in considerazione i risultati ottenuti con la reazione dell'oro colloidale da lei modificata. Una delle caratteristiche della curva ottenuta in questo modo sta nel fatto che quasi invariabilmente la precipitazione si iniziava nel 4° tubo (diluizione 1/80) appena un'ora dopo l'allestimento della serie delle diluizioni. Nel 70 % dei casi, che davano reazione positiva, la precipitazione aveva luogo nelle diluizioni di 1/80 fino ad 1/640, producendo una curva del tipo 0003222000 col massimo di precipitazione nella diluizione di 1/80. In certi stadi della malattia il liquor diede un tipo di curva in cui la precipitazione aveva luogo nei primi 5 o 6 tubi. In entrambi le curve il grado di precipitazione non era maggiore di quello indicato dai numeri 3 e 4. La precipitazione completa fu osservata molto raramente. Il tipo di reazione (*Verschiebung nach oben o Rechtverschiebung*) nella quale la precipitazione avveniva negli ultimi 2 o 3 tubi fu osservata solo due volte su 189 casi. Quest'ultima curva però non poteva nei suddetti casi essere ascritta all'effetto protettore esercitato dall'eccesso di albumina che in questi ultimi 2 liquores era normale. Ora siccome la reazione dell'oro colloidale era caratteristicamente positiva nei casi iniziali, cioè prima che si stabiliscano le alterazioni strutturali, e durante le cosidette remissioni, quando presumibilmente il processo morboso nel sistema nervoso è stazionario, non poteva essere dovuta ai prodotti di degenerazione del sistema nervoso, ma doveva stare in rapporto più con la causa che con gli effetti della malattia. Per varie considerazioni, che non è qui il caso di ricordare, sul valore e sulla interpretazione dei risultati ottenuti nelle sue ricerche umorali l'A. crede di avere buone ragioni per ritenere la lesione della malattia di origine tossica.

Date queste conclusioni si presentava il problema della sorgente di questo tossico e della eventuale esistenza di esso anche in altre parti dell'organismo.

Indagando lo stato della funzionalità epatica di 86 soggetti affetti da sclerosi a placche si trovò che nella grande maggioranza di essi (84) esisteva una deficienza della funzione antitossica e metabolica del fegato. Ciò confermava sempe più l'idea che un agente tossico primieramente o in via secondaria fosse la causa della malattia. La quesione ardua stava, però, nel determinare dove viene prodotto questo veleno specifico, se esiste, ed eventualmente, se esso è elaborato da un agente vivente. Comunque, le caratteristiche alterazioni del liquor davano, anche questa volta, la guida più sicura e un punto di partenza per le ricerche batteriologiche intraprese, ricorrendo a tutti i più moderni ed accurati mezzi che possono offrire i laboratori meglio attrezzati.

Numerosi tentativi furono fatti con terreni di culture i più svariati, con metodi aerobi ed anaerobi, sempre con risultati perfettamente negativi, finchè venne usato il brodo di Hartley addizionato con siero umano di soggetti normali e certamente non polisclerotici (1). In tubi contenenti cmc. 8-10 del detto brodo e cmc. 3 di siero si fanno cadere, direttamente dall'ago della puntura lombare, eseguita con tutte le precauzioni antisettiche, cmc. 8 di liquor e si portano i tubi nel termostato a 37°. Le culture in questo modo allestite rimangono limpide e sembrano negative da un punto di vista batteriologico ordinario: ma non è difficile constatare che in esse è avvenuta una modificazione della reazione mai ottenuta in altra maniera e neanche nello stesso brodo nei controlli senza siero o senza liquor di polisclerotici. Questa modificazione è specifica dappoichè si verifica solo coi liquores di malati affetti da sclerosi a placche e manca assolutamente coi liquores di soggetti affetti da altre malattie, (isteria, tabes, lues, cerebro-spinale, sclerosi combinata subacuta, mielite trasversa, compressione midollare, epilessia, tumore cerebrale, encefalite).

Escluso che un enzima, un fermento o una tossina fosse responsabile della modificazione della reazione si prospettava la possibilità che tale modificazione fosse dovuta ad un microrganismo. Ma tutte le culture e le subculture aerobiche e anaerobiche riuscirono sempre negative. Sembrava quindi che si dovesse escludere la presenza di un qualsiasi virus vivente osservabile coi comuni metodi batteriologici.

L'esame delle culture in brodo di Hartley, perciò, fu continuato con mezzi ottici

---

(1) Il siero di cavallo, di capra e fino ad un certo punto il siero di coniglio, per quanto non inibiscano lo sviluppo del virus certo dànno luogo a culture meno rigogliose. Assolutamente inadatto si mostra il siero di polisclerotici trattati col vaccino di cui diremo più oltre.

speciali, cioè ricorrendo alla illuminazione in campo scuro di grande angolo e usando un obbiettivo di 1,27 N. A., in modo da ottenere la migliore risoluzione possibile con una tale combinazione ottica. Poi l'A. si servì del « Massive Microscope » della casa R. e J. Beck Ltd. con un obbiettivo apocromatico di 2 mm. e di 1,2 N. A. e di una illuminazione in campo oscuro adatta per questo obbiettivo. La sorgente luminosa era costituita da una lampada di quarzo a vapore di mercurio costruita da Kelvin, Bottomley e Baird, la quale non è soggetta ad apprezzabili modificazioni della luminosità con le variazioni del voltaggio. Inoltre fu adoperato uno schermo (*didymium glass screem*), che assicura il passaggio della sola stria verde del mercurio ($\lambda = 5461$). Tutti gli obbiettivi erano fortemente corretti per quella zona dello spettro, verso la quale l'occhio umano è più sensibile, e perciò l'osservazione può essere fatta con scarsa quantità di luce, con nessun danno della materia vivente.

Non essendo stato possibile ottenere lo sviluppo visibile di qualsiasi cultura con qualsiasi terreno solido, e per poter osservare in superficie il siero-agar con un obbiettivo ad immersione ad olio di 2 mm. fu necessario ricorrere al metodo di Welch (1926), che qui sarebbe troppo lungo descrivere nei suoi dettagli. Basti ricordare che questo metodo permette l'osservazione di sottili strati di terreno nutritivo, e perciò è possibile in ogni fase del loro sviluppo osservare i microrganismi isolati o le giovani colonie se i primi sono di dimensioni troppo minime da potersi identificare. Qualsiasi mezzo o metodo di colorazione fu volutamente scartato per vari motivi, e un lungo esercizio e una preparazione speciale furono intrapresi per acquistare la sicurezza della osservazione e della descriminazione degli artefatti e delle contaminazioni che frequentemente si vedono usando l'illuminazione in campo oscuro. La sorgente di errore dovuta a particelle contaminanti filtrabili fu ridotto al minimo allestendo le culture in una camera con atmosfera sterile ideata da Barnad, nella quale i raggi ultravioletti di una lampada di quarzo a vapori di mercurio cadono direttamente su tutte le superfici interne e l'aria entra calda nella vicinanza della lampada, ascende e poi passa nella parte della camera dove lavora lo sperimentatore.

L'esame dei vetrini delle culture preparate col suddetto metodo con liquores di polisclerotici eseguita (l'obbiettivo di 2 mm., illuminazione in campo oscuro) dopo 24 h. di termostato a 37° mostravano piccoli aggruppamenti (colonie) di corpi sferici, ad alcuni dei quali erano attaccati uno o più piccoli granuli refrangenti, che a poco a poco sembravano staccarsi dalle sfere. Alle volte fra un granulo e una sfera si poteva vedere un sottile filamento. In uno stadio un po' più avanzato si potevano vedere sfere singole con o senza granuli. L'aspetto microscopico delle sfere e delle colonie di sfere è assolutamente caratteristico. Ripetendo a regolari intervalli gli esami delle culture su vetrini si poteva vedere che dopo 12-24 ore di incubazione già erano presenti colonie composte di gruppi di sfere e di granuli; dopo 48-72 ore le culture su vetrini presi dallo stesso tubo erano aumentate di dimensioni; infine, dopo 7-10 giorni si vedono colonie fortemente degenerate. Mano mano che le culture divenivano più vecchie diminuiva la visibilità delle sfere. Nelle subculture ottenute in nuovi tubi sempre con brodo di Hartley e siero, le sfere si moltiplicavano presentando le medesime caratteristiche già menzionate. Che le dette sfere siano dovute e siano caratteristiche di un virus vivente sembra chiaro qualora si tengano presenti gli studi sul microrganismo della pleuro-pneumonite bovina, il più piccolo dei microrganismi conosciuti (diametro 0,2 μ) coltivabile con gli ordinari mezzi batteriologici, che sembra costituito da particelle dalle quali si sviluppano dei corpi sferoidali (Barnard). Solo dopo un accurato esame questo germe può essere distinto dal virus ottenuto in culture del liquor dei polisclerotici. Dunque, anche in base a criteri di analogia, i risultati ottenuti con le culture in brodo di Hartley autorizzano ad ammettere la esistenza di un virus vivente, sul ciclo di vita del quale rimane ancora molto da indagare.

Per ora su questo punto si è potuto stabilire che le culture devono essere aerobiche, che esse sono sensibili più alle temperature alte che alle basse e che sopravvivono alla temperatura di 55° C., appena per pochi minuti a 50° per 30 m', a 0° il loro sviluppo è arrestato, ma non sono distrutte, che sono uccise da una soluzione al 0,5 % di acido carbonico, che il loro sviluppo è inibito da una soluzione al 5 % di glicerina. Si sa anche che le culture sono eccessivamente sensibili alle modificazioni della reazione; il pH all'inizio della incubazione non deve superare 7,6 nè essere inferiore a 7,5. Però se una cultura ha raggiunto un certo grado di sviluppo, questo può essere mantenuto anche se il pH scende a 7,0. Nella fase di sviluppo l'acidità delle culture cresce progressivamente fino a quasi al quinto giorno; dopo comincia a discendere verso l'alcalinità. Quale sia la causa della acidità e della conseguente alcalinità non è pienamente chiarito; certo però che essa è il risultato diretto dello sviluppo del virus come

confermarono anche le ricerche eseguite con l'aggiunta di vari zuccheri nelle culture. Le culture furono filtrate attraverso una membrana di collodion con pori di dimensione conosciuta preparata col metodo descritto dal Elford. Finora dai risultati di questa ultrafiltrazione si può dire che, usando una membrana di un certo grado, passano solamente i granuli e che nelle culture allestite col filtrato contenente solo granuli, dopo 24-36 ore si possono osservare anche le caratteristiche sfere, le quali, perciò, sembrano essere prodotte dai granuli.

Questo virus, che la Chevassut e Sir Purves-Stewart hanno chiamato *Spherula insularis*, come abbiamo accennato, fu coltivato da quasi tutti i liquores (176) dai 189 casi di sclerosi disseminata prelevati nei vari stadi della malattia; però da quelli provenienti da soggetti in stadio iniziale o in stadio di attività progressiva del male si ottennero le culture più ricche e più rigogliose. Coi liquores di tre malati curati di recente con preparati arsenobenzolici, il primo tentativo di coltivare il virus fallì; ma, ripetuta la puntura lombare dopo poche settimane dalla sospensione della cura, le culture allestite col liquor degli stessi pazienti riuscirono positive. Ciò concorda con la nozione che in questi malati la somministrazione di preparati arsenicali, a volte, produce miglioramenti più o meno importanti.

La ricerca batterioscopica della *Spherula insularis* eseguita in molti liquores non adoperati per allestire le culture con la descritta tecnica microscopica, riuscì sempre negativa. Può darsi che il virus sia presente nel liquor nell'organismo o appena estratto in quantità insufficiente, ovvero esista sotto una forma che non offre un sufficiente contrasto ottico o un indice di refrazione differente da quello dell'ambiente nel quale si trova. Del pari negativa riuscì la ricerca del virus nel sangue di tutti i pazienti, il liquor dei quali dava culture positive.

Circa i rapporti del virus descritto con la sostanza tossica alla quale la Chevassut attribuisce direttamente le peculiari lesioni della malattia, non è possibile formulare ancora un giudizio. Sembra tuttavia che ci sia una sicura dipendenza dal virus della sostanza che dà luogo alla precipitazione nella reazione dell'oro colloidale, almeno a giudicare dal parallelismo fra la positività di quest'ultima reazione e di quella delle culture ottenute coi medesimi liquores. È concepibile che il fattore responsabile della precipitazione dell'oro colloidale sia il risultato di una sostanza, tossica o di altra specie, elaborata dal virus, sulla natura del quale si può solo dire essere un corpo vivente del diametro inferiore a 0,2 μ, coltivabile in un terreno artificiale relativamente senza elementi cellulari, osservabile con una speciale tecnica microscopica, con caratteristiche culturali specifiche e con un ciclo di vita abbastanza definito.

Mentre le indagini batteriologiche conducevano a questa ultima conclusione, ed erano intraprese le ricerche sull'effetto delle iniezioni del virus ucciso nei pazienti di sclerosi a placche, J. A. Braxton Hichs cercava se era possibile preparare un antisiero e identificare un anticorpo col metodo della fissazione del complemento. Perciò ad alcuni conigli iniettò cc. 5 di cultura viva e ad altri, di controllo, il solo brodo-siero e poi li salassò a regolari intervalli e infine cimentò il loro siero con le culture del virus.

Dai protocolli di queste ricerche si può desumere che esistono sostanze inibitrici in alcuni pazienti, che prima soffrivano di sclerosi disseminata, e che è possibile produrre sostanze inibitrici tanto nei conigli in 2-5 settimane iniettando culture di virus, quanto nei malati trattati col vaccino, del quale diremo fra breve.

Quasi contemporaneamente furono iniziate le indagini da Sir Purves-Stewart e da Braxton Hicks per riprodurre la malattia nelle scimmie, iniettando, sotto anestesia generale, il brodo-coltura per via endovenosa o dentro la cisterna magna o per entrambe queste vie. Di 7 scimmie iniettate una morì durante l'iniezione e una più tardi per gastroenterite: alle sopravviventi fu somministrato del wisky per danneggiare la loro funzione epatica, tenendo presente la deficienza che questa funzione presenta nei poli-sclerotici. In nessuna di queste scimmie comparvero sintomi clinici, tranne la IV, la quale dopo 9 mesi dalla inoculazione endovenosa presentò paresi ad uno degli arti posteriori, che durò tre settimane per ripetersi, sempre più grave, finchè dopo 14 mesi si stabilì una tetraparesi più accentuata negli arti di sinistra Sacrificate le scimmie si trovò il loro fegato normale: a carico del midollo spinale, col metodo di Marchi, dell'unica con sintomi clinici si osservò una degenerazione sistematica (ascendente) di un fascio situato nel cordone postero-mediale sinistro nel punto in cui si continua col cordone postero-esterno e del fascio cerebellare diretto dello stesso lato. Nella V scimmia, nella quale non erano stati osservati fenomeni paralitici, si trovò la degenerazione di uno dei cordoni anteromediani e di qualche fibra sparsa dei cordoni laterali.

Come si vede, nulla di paragonabile alle lesioni istologiche e alla sindrome clinica umana.

Contemporaneamente ai riferiti esperimenti venivano intraprese ricerche biochimiche, partendo dalla nozione che le lesioni caratteristiche della sclerosi a placche consistono in una degenerazione delle guaine midollari con scissione degli acidi non saturi della serie dell'acido oleico, che si colorano con l'acido osmico, e allo scopo di cercare se il virus descritto fosse capace di scindere *in vitro* i lipoidi del tessuto nervoso. A questo scopo F. D. M. Hocking preparò da un cervello umano accuratamente scelto una emulsione fisicamente stabile di lipoidi in siero umano e brodo di Hartley e mise in termostato questa emulsione con l'aggiunta di cultura contenente il virus ed ebbe cura di eliminare qualsiasi possibilità che la dissoluzione dei lipoidi avvenisse per una qualsiasi altra reazione chimica piuttosto che per opera del virus. Anzitutto osservò che le culture di sferule e di granuli continuavano a svilupparsi normalmente nell'ambiente grasso, il quale al microscopio si riconosceva facilmente per la sua rinfrangenza differente da quella dei granuli delle culture. È inutile dire che numerosi controlli furono eseguiti con liquores di pazienti affetti dalle più diverse neuropatie organiche. Ora, mentre in questi ultimi casi la concentrazione idrogeno-jone, determinata tutti i giorni, rimaneva costante, nelle ricerche con i liquores di polisclerotici, invece, l'acidità aumentava durante i primi 4-6 giorni per ritornare poi al livello primitivo. Numerose e accurate indagini hanno permesso di stabilire che la causa dell'aumento di acidità nel miscuglio colla cultura non era dovuta alla presenza di carboidrati nel brodo o nel siero e nel liquor e neanche alla presenza di grassi neutri del siero, ma ad un processo di idrolisi nelle proteine e dei polipeptidi con la formazione di amino-acidi determinata dal virus. Il susseguente ritorno della reazione, da acida a neutra, sarebbe dovuta, invece, ad una ulteriore disintegrazione di questi corpi con liberazione di ammoniaca.

In secondo luogo, lo stesso Hocking, determinando giornalmente il pH in una serie di colture aggiunte alla emulsione lipoidea, potè constatare, contrariamente a quanto si aspettava, che dopo 24-48 ore si verifica una diminuzione pregressiva nell'acidità verso un valore approssimativamente costante. Per vedere poi se in queste condizioni di acidità il virus fosse ucciso o inibito nel suo sviluppo, le colture usate per l'esperimento furono riinoculate nell'emulsione di grasso e il pH fu determinato giornalmente e si potè constatare che molte delle colture conservavano la loro vitalità dopo essere rimaste per 14 gg. mescolate all'emulsione grassa.

Senza entrare nei dettagli tecnici di queste ricerche chimico-biologiche diremo che l'A. è venuto alla conclusione che i liquores contenenti il virus esercitano un'azione idrolitica specifica non solo sulle proteine e sui prodotti della loro disintegrazione, ma anche sui costituenti grassi del sistema nervoso. *In vitro* da questi ultimi viene scissa una sostanza, la quale può essere individuata nei liquores quando esistono fenomeni degenerativi del sistema nervoso.

E veniamo alla terapia.

Secondo i trattati di neuropatologia, anche recenti, ancora si ignora la cura della malattia in quistione: ma, scorrendo la ricca — forse troppo ricca — letteratura sull'argomento si direbbe eccessivamente pessimistica l'affermazione dei trattatisti. Ed in vero non mancano nelle riviste in tutte le lingue casi isolati o gruppi di casi, nei quali miglioramenti o arresti della sindrome sono attribuiti all'uso dell'uno o dell'altro rimedio usato, ora contro la causa presunta della malattia ora contro gli effetti e gli esiti delle lesioni anatomiche caratteristiche.

Così contro la presunta e ignota causa infettiva hanno preconizzato le iniezioni endovenose di salicilato di sodio in soluzione glucosata, l'urotropina *per os* o per iniezioni endovenose, la chinina, l'elettrargolo, l'oro colloidale, il salgonal B neurologico, il siero di malati polisclerosati in fase di arresto o di remissione della malattia, il siero antipoliomielitico. Non sono mancati i tentativi di piretoterapia col tifovaccino o con la malarizzazione o con febbre ricorrente o col saprovitan, e di autosieroterapia intrarachidiana con liquido da vescicante. Del siero di conigli preparato con globuli rossi e con liquor dello stesso malato secondo il metodo di Pettit (agirebbe come piretogeno e a mezzo della sua azione emolitica), Laignel-Levastine e Koressios si mostrano anche ora soddisfatti (1). Nessun vantaggio è stato ottenuto dalle iniezioni intraracnoidali di siero sanguigno normale, eseguite allo scopo di provocare una reazione meningea asettica.

---

(1) Questi AA. hanno recentemente pubblicato altri quattro casi di sclerosi a placche curati e migliorati con la sieroterapia emolitica. Questa, però, è rimasta assolutamente inefficace nei casi di sclerosi a tipo cerebellare o a forma paraplegica con abolizione dei movimenti volontari; è invece applicabile in tutti i casi nei primi mesi o al massimo nel primo anno della loro evoluzione, si tratti di sindromi cerebellari acute, di mielite sclerotica subacuta, di disturbi cerebellari, di sindrome paretiche ad evoluzione lenta.

Altri si sono rivolti e ricorrono con una certa fiducia: ai sali di mercurio; ai preparati del bismuto; agli arsenicali dal classico liquore del Fowler al cacodilato di sodio agli arsenobenzoli all'arsilene; allo joduro di sodio per via endovenosa e, più recentemente, ai preparati dell'antimonio, quali lo stibenyl, lo stibosan, l'antimosan, il neostibosan (preparato 693 B) al preparato Heiden 471.

Alcuni vantano miglioramenti dalla fibrolisina, dalla tripaflavina, dalla tiosinamina, dalla Germanin, dalla lecitina pura, dal yatren-cusin, dal mixogan, dalla sulfosina. Qualche giovamento sembra possa ritrarsi dalla balneoterapia sotto forma di bagni semplici completi o parziali, di impacchi, di bagni di acido carbonico o di ossigeno ovvero con emanazione di radium, dai bagni di sale o di aria, dalle applicazioni galvaniche o diatermiche, röntgenterapiche e perfino da interventi chirurgici (rizotomia) nei casi di accentuata spasticità.

Molti sono poi coloro che ricorrono a cure miste associando in vario modò due o più dei rimedi elencati. Così l'azione delle iniezioni di cacodilato di sodio sono coadiuvate dalla somministrazione di vasodilatatori (aspirina, nitrito di sodio o di potassio, pilocarpina) e le iniezioni di neosalvarsan o di silbersalvarsan sono combinate con le iniezioni endovenose di cloruro di calcio (5-10 %) o di joduro di sodio. Alla piretoterapia hanno alcuni associato la somministrazione degli arsenobenzoli o la proteinoterapia, la quale da altri viene anche associata a vaccini polimicrobici o al tifovaccino che a sua volta viene anche iniettato unitamente alla soluzione di cloruro di calcio (5-10 %) e all'afenil. A tutti i rimedi elencati inoltre non infrequentemente si uniscono più o meno opportunamente uno o l'altro dei mezzi fisioterapici. Non manca infine chi (Jeliffe), attribuendo alla sclerosi a placche una origine psicogena, ricorre per curarla alla psicoterapia e alla psicoanalisi.

Per amore di brevità tralasciamo le modalità dei metodi di cure or ora elencati, sul valore reale dei quali è per lo meno prematuro dare un giudizio; sembra tuttavia che gli autori, forse per eccessivo entusiasmo, non si siano sempre attenuti rigorosamente al precetto della sana critica clinica che il *post hoc* non è sempre *propter hoc*, specialmente in una malattia come la sclerosi a placche, in cui sono frequentissime le forme atipiche e il decorso è tanto diverso e ineguale. A giudicare dalla casistica degli autori, dai risultati poco confortanti ottenuti nella nostra Clinica Neurologica e dall'esperienza personale formatasi anche sul materiale di cliniche e di ospedali di paesi dove la malattia è molto più frequente che da noi, dovrei concludere, e non per eccessivo pessimismo, che, se molto si è tentato e qualche risultato si è già ottenuto, tuttavia la via maestra che sicuramente conduce alla vittoria nella lotta contro la malattia in parola non è stata trovata, se una nuova fondata speranza non ci venisse dalle ricerche batteriologiche sopra esposte della Chevassut e di Sir Purves-Stewart.

Questi autori, dopo essere riusciti a coltivare la *spherula insularis*, preparati degli autovaccini, hanno curato ben 120 poliscleroticì, 70 dei quali sono stati seguiti sufficentemente a lungo per poter osservare i risultati clinici e le modificazioni umorali.

Allo scopo di eliminare qualsiasi possibilità di shock proteinico, i vaccini vengano preparati in soluzione clorosodica normale priva assolutamente di proteine, con culture freschissime, non filtrate, ma uccise con l'aggiunta di acido carbonico (0,5 %). La standardizzazione o dosaggio di essi vaccini è stato eseguito numerando al microscopio i granuli (non le sfere) secondo un metodo studiato da Braxton-Hicks.

Ai suddetti malati sono state praticate una, due, tre o quattro o più serie di 12 iniezioni ciascuna fatte con l'intervallo di una settimana fra una iniezione e l'altra, con dosi crescenti di autovaccino da 1 a 70 o anche, a secondo i casi, 150 milioni nella prima serie, fino a 800 milioni nella seconda e, a volte, anche fino a 1500 milioni. Come risultato della cura si osservò che il siero di alcuni dei pazienti aveva acquistato delle proprietà viricide, che gli AA. non considerarono come l'affetto di un fenomeno di fissazione del complemento. È noto d'altronde dalle esperienze di Schultz-Levaditi, Nicolau, di Andrewes e di altri, che la risposta provocata nell'organismo dai virus differisce fondamentalmente da quella determinata dai comuni batteri, perciò si ammette che gli ultravirus possano stimolare la produzione di anticorpi che rendono inattivi i virus senza l'aiuto di complemento, per un processo di semplice neutralizzazione. Comunque sta di fatto che il siero di alcuni pazienti, dopo l'autovaccinoterapia o specialmente il siero di quelli in periodo di vera remissione dei sintomi clinici, aggiunto alle culture ottenute precedentemente all'inizio della cura col loro stesso liquor, inibiva completamente o parzialmente lo sviluppo del virus. Già Miss Chavassut aveva osservato che il siero dei soggetti precedentemente sofferenti della malattia non è il più adatto per allestire le colture del virus per quanto non dia luogo ad una vera inibizione. È molto confortante la circostanza che il potere viricida acquistato dal siero dei soggetti

trattati colla vaccinoterapia sia altamente specifico. In 27 casi su 32, infatti, si trovò che quando il siero aveva acquistato tale potere, era inibitorio solamente per il virus coltivato dal liquor dello stesso malato. Forse ricerche ulteriori metteranno in evidenza l'esistenza di varie famiglie dello stesso virus. È del pari importante che alla scomparsa del virus dal liquor subito seguiva in ogni caso un arresto dei sintomi clinici, ai quali residuavano naturalmente un certo numero di *deficit* dipendenti dalle lesioni anatomiche già divenute permanenti.

In verità non è facile, nè gli autori nascondono questa difficoltà, dare un giudizio sul valore reale della vaccinoterapia, come di qualsiasi altro metodo di cura data la tendenza ben nota della malattia alle remissioni spontanee che vanno fino ad apparenti guarigioni cliniche. Tuttavia è degno di nota il fatto che i liquores dei pazienti esaminati durante il periodo di una remissione spontanea presentavano la solita positività della reazione dell'oro colloidale e davano luogo a culture positive; invece i liquores di pazienti in fase di remissione provocata dalla vaccinoterapia avevano perduto le caratteristiche reazioni sierologiche e non davano più luogo allo sviluppo del virus nelle colture.

Come era da prevedere, i risultati sono stati differenti a secondo il periodo in cui la cura fu intrapresa.

a) dei 10 casi curati in stato iniziale del male, 9 migliorarono e 1 rimase allo *statu quo;*

b) dei 27 pazienti curati in stato medio, 22 migliorarono e 5 no;

c) dei 33 pazienti in stato avanzato, 9 migliorarono e 24 non risentirono beneficio dalla cura.

Dal punto di vista serologico si ebbero i seguenti risultati: nei primi 10 pazienti (stadio iniziale), dopo la vaccinoterapia il liquor di 4 presentò culture negative e 8 un miglioramento nella curva dell'oro colloidale e nella reazione per le globuline; dei secondi 27 casi in 4 le culture divennero negative, 21 mostrarono miglioramento delle reazioni colloidali e globuliniche; dei 33 casi curati in stadio avanzato in nessuno si ottenne la negatività delle culture e solo in 20 fu osservato un miglioramento nelle reazioni colloidali e delle globuline.

Da questi risultati appare evidente quanto maggiori siano le speranze di miglioramento anche con la vaccinoterapia specifica se i pazienti vengono curati all'inizio della malattia.

D'altronde quando si pensa alla natura delle lesioni gliosclerotiche a carattere permanente, propria della malattia in parola, è evidente che con qualsiasi mezzo curativo non possa sperare altro che un arresto del processo stesso nello stadio in cui viene attaccato e non mai una *restitutio ad integrum.* In ogni modo i risultati ottenuti dagli autori inglesi appaiono suggestivi e incoraggianti, però sono incompleti e perciò non sarà mai abbastanza lodata la loro prudenza nel formulare le conclusioni. Tuttavia rimane assodato: *a*) che raramente il liquor di un dato caso diviene serologicamente negativo dopo una sola serie di 12 vaccinazioni; due o più serie di tali iniezioni sono necessarie prima di veder scomparire il virus dal liquor dei casi favorevoli; *b*) che generalmente la curva dell'oro colloidale e le reazioni per la globulina migliorano prima che il liquor divenga privo del virus.

Se, come è da augurarci, ulteriori ricerche confermeranno e svilupperanno i risultati ottenuti dagli autori inglesi, e si arriverà a conoscere quali siano i casi che si prestano alla cura vaccinica o eventualmente alla sieroterapica, quale sia la migliore dose del vaccino (o del siero inibitorio) da adoperare, e se, esso deve essere usato isolatamente o insieme ad altri rimedi, avremo tutte le ragioni di segnare a lettere d'oro la scoperta della *Spherula insularis.*

Nell'attesa non bisogna trascurar che ancora alcuni, e sopratutto lo Steiner, insistono sull'origine spirochetica della malattia, nè dal punto di vista specialmente pratico perdere di vista le somiglianze cliniche e anche istopatologiche, tra certe forme di sclerosi disseminata e alcune forme di *lues cerebrospinalis.* Perciò sarà giustificato per non dire doveroso tentare la cura specifica (mercurio o bismuto), la quale, anche nella eventualità di una sclerosi a placche per così dire genuina, può dare vantaggiosi risultati unitamente alla somministrazione dei soliti preparati arsenicali così detti tonico ricostituenti e alla clinoterapia.

LETTERATURA.

Andrewes C. H. Proc. Royal Soc. Biol., 1929, vol. CIV, p. 537.
Barnard J. E. The Lancet, 1925, I, p. 109.
Birley J. L. and Dudgeon L. R. Brain, 1921, vol. XLIV, p. 150.

BORST M. Beitr. path. Anat., 1897, Bd. XXI, S. 308.
BRAIN R. Quart. Journ. Med., 23, n. 91, 1930.
BRUXTON HIKS J. A., F. D. M. HOCKING and J. PURVES-STEWART. *Pathological and biochemical changes produced by a « virus » cultivated from the cerebro-spinal fluid.* The Lancet, March 22, 1930, p. 612.
BULLOCK W. E. and GYE. Ibid., 1913, II, p. 1185.
CHARCOT J. M. *Diseases of nervous system.* New-Sydenham Soc. London, 1877, p. 157.
CHEVASSUT K. *The aetiology of disseminated sclerosis.* The Lancet, March 15, 1930, p. 552.
CRUICKSHANK J. Brit. Journ. Exper. Path., 1920, p. 71.
DAWSON J. W. Trans. Royal Soc. Edinburgh, 1916, I, p. 517.
DÉJERINE J. Revue Neurol., 1884, vol. IV, p. 193.
DESOGUS V. Rivista Sperim. di Freniatria, 15 maroz 1930, fasc. III-IV.
ELFORD W. J. Brit. Journ. Exper. Pathol., 1929, vol. X, p. 196.
FELTON L. D. New York Med. Journ., 1917, vol. CV, p. 1170.
FROSCH P. u. DAHMEN H. Arch. f. wiss. u. prakt. Ther., 1924, Bd. LI, S. 99-108.
GUILLAIN G. Revue Neurol., tome I, 1924, n. 6.
GYE W. E. Brain, 1921, p. 213.
JELLIFFE. *Multiple sclerosis and psycho-analysis.* Amer. Journ. Med. Sc., 1921.
JERVIS G. Il Cervello, 1928, vol. VII, n. 2, p. 53.
KUHN P. u. STEINER G. Med. Klin., 1917, XII, p. 1007.
LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. Revue Neurol., nov. 1928, et Paris Méd., 12 mai 1928, et 23 févr. 1929; Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, an. XLV, n. 29, p. 1255, 8 nov. 1929.
LANGE C. Zeitschr. f. Chemotherapie, 1912, Bd. 1, S. 44.
LEVADITI C. et NICOLAU S. Comptes Rendus Soc. Biol., 1922, vol. LXXXVI, p. 228; 1923, vol. LXXXVIII, p. 66.
MARIE P. *La sclérose en plaques et les maladies infectieuses.* Progrès Méd., 1884, p. 287.
MARINESCO G. Revue Neurol., 1919, XXXV, p. 481.
MELLANSBY J. and DAVIS T. A. Brit. Journ. Exper. Pathol., 1923, vol. IV, p. 132.
MILLER S. R. and LEVY R. L. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1914, XXV, p. 133.
MÜLLER E. *Die multiple Sklerose des Gehirns und Ruckenmarks.* Jena, 1904.
NOGUCHI H. Journ. Amer. Med. Assoc., 1923, p. 2110; Journ. exper. Med., vol. 35, p. 395; vol. 16, p. 211.
NOVICK N. Bull. Acad. Méd. Paris, 4 avril 1922, t. 87, p. 383; Soc. de Biol., 29 avril 1922.
PISANI D. Riv. oto-neuro-oftalm., maggio-giugno 1929, p. 278.
PURVES-STEWART J. *A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis.* The Lancet, March 15, 1930, p. 560.
REDLICH E. Arb. Neurol. Inst. Univ. Wien., 1896, Bd. IV, S. 1.
ROTHFELD J., FREUND J. und HORNOWSKI J. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 1921, Bd. LXII, S. 257.
SCHULTZ E. W. Journ. Immunol., 1928, Bd. XV, p. 229.
SIEMERLING E. Berl. Klin. Woch., 1918, Bd. LV, S. 273.
STEINER G. *Demonstration von Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose.* Verh. Gesellsch. Deutscher Nervenarzte, 1928, 18 Jahresvers, S. 322.
STEVENSON G. S. Amer. Arch. Neurol. and Psych., IX, 88 Med. Sc.
SYMONDS C. P. Brain, 1924, vol. XLVII, p. 36.
THOMAS A. Revue Neurol., 1924, tome I, n. 6.
TRIPI G. Quaderni di Psich., vol. XIV, sett.-ott. 1927.
VERAGUTH O. Revue Neurol., 1924, t. I, n. 6.
VERGA. Riforma Med., 26 ott. 1927.
WELCH F. V. Journ. Roy. Micr. Soc., 1926, vol. XVI, p. 262.
WILSON K. British Med. Journal, n. 3295, 1927.
ZIEGLER, H. LLOYD. Minnesota Medicine, decembre 1929, vol. XII, p. 778.
ZSIGMONDY R. Beitr. z. Chem. Phys., 1903, S. 137.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1° Ottobre 1930 Num. 10

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - A. ALLODI e G. PALOMBA: *La digestione e l'assorbimento dei grassi, studiati col dosaggio dei grassi fecali a scopo diagnostico.* — II. - L. TURANO: *Sulla diagnosi radiologica del cancro scirroso dello stomaco.* — III. - P. OTTONELLO: *I diverticoli dello stomaco. (Diagnosi radiologica differenziale).* — IV. - F. PARADISO: *Sulla diagnosi di Leishmaniosi interna infantile mediante culture dal sangue periferico e dal midollo osseo.* — V. - G. RUBINATO: *Contributo alla febbre esantematica mediterranea.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Direttore: Prof. F. MICHELI

La digestione e l'assorbimento dei grassi, studiati col dosaggio dei grassi fecali a scopo diagnostico

dei dottori ANGELO ALLODI e GIUSEPPE PALOMBA.

Le presenti ricerche, che fanno seguito ad un nostro precedente lavoro (*Clinica Medica Italiana*, n. 4, 1929), nel quale ci siamo occupati precipuamente della metodica del dosaggio qualitativo dei grassi fecali, hanno lo scopo di stabilire l'importanza clinica di questo metodo di indagine, e di mettere in evidenza quali elementi desunti dai dati che esso ci offre debbano essere utilizzati nella valutazione dei disturbi della digestione e dell'assorbimento dei grassi.

Per quanto già abbiamo accennato, nel lavoro citato, alle fondamentali nozioni che concernono la digestione del grasso nell'intestino, crediamo utile qui svolgere un po' più estesamente tali concetti, riferendoci anche alle indagini sperimentali e cliniche più recenti. Ciò non soltanto a scopo teoretico, ma per meglio lumeggiare e rendere più agevole l'interpretazione dei risultati da noi ottenuti.

La digestione del grasso è devoluta principalmente alla lipasi pancreatica ed alla bile. Per quanto sia iniziata già nello stomaco, o per presenza in esso di lipasi proveniente dal duodeno, o anche, come ora si ammette dai più, per azione di una vera lipasi gastrica, è nelle parti alte dell'intestino tenue che si svolgono prevalentemente i processi di scissione. Il grasso viene emulsionato per opera dei saponi, formatisi dall'unione degli

acidi grassi già liberi in esso, con gli alcali del succo pancreatico ed enterico, e viene scisso in seguito, dalla lipasi pancreatica in acidi grassi e glicerina. La glicerina è assorbita dalla mucosa intestinale; gli acidi grassi in parte sono trasformati, combinandosi con gli alcali presenti (nel succo enterico, nel succo pancreatico, nella bile) in saponi, in parte, secondo le più moderne vedute, potrebbero anche essere assorbiti come tali, poichè i sali biliari « veicolerebbero l'acido grasso oltre la barriera epiteliare, trasformando la loro insolubilità in acqua in una apparente solubilità ». (Rondoni, 1).

La bile ha un'azione attivante della lipasi pancreatica, e principalmente per il suo contenuto in sali biliari eleva il potere saponificante del succo pancreatico.

Comunque, quello che appare più verosimile è che, per il loro assorbimento, i grassi devono essere scissi, e che non è da ritenersi possibile l'assorbimento del grasso neutro non sdoppiato.

Le condizioni ottimali, fisiologiche, in cui si svolgono il processo di digestione e quello di assorbimento dei grassi, si hanno in presenza di lipasi e di bile, mentre devono essere considerate come ingiustificate le opinioni di quegli AA. che assegnano alla bile soltanto una parte preponderante nella digestione dei grassi (Dastre, Lemierre, Weill e Laudat).

Roger e Binet recentemente hanno dimostrato l'importanza della bile, come attivante in larga misura del potere lipasico; questo fatto non dimostra tuttavia, come ritengono anche Labbé e Nepveux, che al pancreas sia da assegnarsi un'importanza secondaria.

Venendo a mancare il deflusso biliare, i grassi sono in gran parte ancora scissi (in parte ne viene a soffrire anche la scissione per la mancanza dell'azione attivante della bile), ma l'alterazione predominante consiste nel modificato loro assorbimento, per cui compaiono nelle feci forti quantità di grasso però sdoppiato, e in parte già salificato. In mancanza invece della lipasi pancreatica, la scissione del grasso viene ad essere alterata o a cessare. Nelle feci dovrebbe comparire allora una grande quantità di grasso (e sino anche all'80 % del grasso ingerito), sotto forma prevalentemente di grasso neutro. Su quest'ultimo punto, alcuni AA. hanno, in base a loro ricerche sperimentali o nel campo clinico, mosso delle obiezioni. Nel campo sperimentale esistono infatti esperienze di Niemann, Brughs, Lombroso, oltre a quelle più antiche di Lenz, Bidder e Schmidt, le quali porterebbero a dimostrare che, con la semplice legatura dei dotti pancreatici, non si abbiano disturbi gravi nella digestione e nella scissione dei grassi, e che questi siano solamente osservabili quando la ghiandola sia profondamente alterata nella sua struttura anatomica. Tali risultati sono alquanto discutibili, come accenna anche Salomon, quando si pensi alla difficoltà di legare completamente i dotti pancreatici negli animali, alla eventuale azione di altri fermenti o della stessa lipasi pancreatica, riversata dal sangue nell'intestino. Alcuni AA. hanno voluto spiegare poi questo diverso comportamento, cioè questa mancata utilizzazione, nei casi in cui la ghiandola è lesa profondamente, e invece la possibilità di una relativa scissione e assorbimento in seguito a semplice ostacolo al deflusso del succo pancreatico, con la

presenza o assenza di una secrezione interna del pancreas, la quale regolerebbe l'assorbimento dei grassi da parte dell'intestino.

Anche recentemente Pock, Steen e Tuxsen, isolarono dal pancreas una sostanza che essi chiamano « Javanin », che è contenuta nel siero degli animali, e anche in quello dell'uomo, sostanza che si comporterebbe come un vero ormone, per la scissione dei grassi, attivando la lipasi pancreatica, di per sè inattiva. Queste ricerche, benchè interessanti, non sono state ancora sufficientemente dimostrate, e non hanno quindi che un valore di probabilità.

Anche nel campo clinico esistono divergenze. Mentre infatti quasi tutti sono concordi nell'ammettere che in mancanza di lipasi la digestione dei grassi venga ad essere turbata, e che allora compaiano nelle feci in grande quantità molti grassi neutri, e assegnano un prevalente significato clinico all'iposteatolisi, altri invece ritengono la stessa di non sempre sicuro indice di deficienza pancreatica. Tra questi ultimi è specialmente da ricordare Zoja, il quale insiste sulla possibilità che anche in mancanza di succo pancreatico si possa avere nelle feci grasso scisso sotto forma di acidi grassi. La scissione sarebbe possibile principalmente per opera dei fermenti della flora batterica intestinale. L'A. dà una più grande importanza, in tali condizioni, alla deficienza dei saponi. In mancanza di secrezione biliare e pancreatica, è comprensibile come la scissione, e conseguentemente l'assorbimento dei grassi, vengano a soffrire in più larga misura.

Comunque, a mettere in luce questi fatti, e le conseguenti variazioni nel grado della scissione e dell'assorbimento dei grassi, la maggior parte degli AA. è concorde nel ritenere che ragguagli più attendibili ci possa fornire lo studio dei grassi fecali, di fronte a quelle altre prove dirette allo stesso intento.

Non tutti gli AA. seguono però gli stessi procedimenti, nel dedurne apprezzamenti sulla digestione dei grassi, e molti hanno proposto particolari rapporti e formule, con l'intento di apprezzare meglio le alterazioni delle funzioni pancreatica, biliare, e quelle conseguenti ad alterazioni della mucosa intestinale.

I principali sono i seguenti:

1) coefficiente di assorbimento dei grassi fecali totali;
2) coefficiente di sdoppiamento dei grassi (M. Labbé);
3) coefficiente di non assorbimento dei grassi neutri;
4) coefficiente di Goiffon;
5) formula di Zoja.

Il coefficiente di assorbimento dei grassi fecali totali (M. Labbé e Larue), è uguale al rapporto $= \frac{\text{grassi assorbiti}}{\text{grassi ingeriti}}$. Normalmente questo coefficiente può raggiungere il valore del 96 %; il limite, dopo il quale l'utilizzazione dei grassi diventa patologica, sarebbe del 90 %; anche secondo altri AA., questo coefficiente diminuisce nell'insufficienza biliare, e ancora di più in quella pancreatica, ma specialmente nell'insufficienza pancreatico-biliare. Il coefficiente di assorbimento, detto anche « formula di utilizzazione quan-

titativa », è di valore discutibilissimo, quando si esegua la ricerca degli elementi coi quali esso si valuta, sopra feci delle quali non si conosca la esatta corrispondenza ad un determinato pasto, cosa questa difficilissima da ottenere, e che soltanto si può raggiungere con una certa approssimazione quando il dosaggio si pratichi su feci ottenute in tre giorni di dieta a contenuto costante di grasso. Taluni AA. ne negano perciò l'attendibilità, preferiscono tener conto soltanto della percentuale di grasso in un campione qualsiasi di feci essiccate, e ritengono che, quando la percentuale superi una data cifra, considerata normale (15 %), si possa dedurre che si è in condizioni patologiche, le quali sono accertabili con ulteriori indagini di Laboratorio.

Il coefficiente di sdoppiamento dei grassi sarebbe valutato tenendo calcolo della proporzione del grasso neutro nel grasso fecale: è uguale quindi al rapporto: $\frac{\text{grassi neutri fecali}}{\text{grassi fecali totali}}$. Secondo Labbé e Nepveux, è del 6 % nei normali, del 24,5 % nell'insufficienza pancreatica, del 9,53 % nell'insufficienza biliare, del 12,6 % nell'insufficienza pancreatica e biliare. Questo coefficiente, secondo Labbé e Larue, è prevalentemente in rapporto con la natura dei grassi ingeriti e con la quantità degli alcalini, specialmente dei sali di calcio presenti nell'intestino. Müller e Gaultier, calcolando la proporzione dei grassi sdoppiati, erano arrivati a concludere che, nell'insufficienza pancreatica, si aveva un forte *deficit* di sdoppiamento, mentre tale *deficit* non esisteva, nè nei biliari, e neanche nei normali. Essi però, nel calcolare il quantitativo di grasso neutro, vi avevano compreso le sostanze insaponificabili, le quali variano in diversa misura da caso a caso e non provengono che in minima parte dal grasso alimentare. Tenendo calcolo invece anche di queste sostanze, Labbé e Larue arrivarono a risultati molto diversi, in alcuni casi anche opposti, e conclusero che spesso, nell'insufficienza pancreatica, e più ancora nella pancreatico-biliare, si potevano avere cifre dimostranti un massimo di scissione dei grassi. Questi AA. negano perciò alcun significato clinico al concetto di proporzione dei grassi sdoppiati in rapporto ai grassi totali, il quale corrisponderebbe alla formula di utilizzazione quantitativa, e può variare notevolmente soltanto in rapporto alle condizioni che regolano l'assorbimento; e sostituiscono ad essa il coefficiente di non assorbimento dei grassi neutri, rappresentato dal rapporto: $\frac{\text{grassi neutri fecali}}{\text{grassi neutri alimentari}}$. Questo coefficiente, nei normali sarebbe del 0,26 %, in media dell'8,5 %, nell'insufficienza pancreatica, del 3,34 % nella insufficienza biliare, e del 6,91 % nell'insufficienza pancreatico-biliare.

Il coefficiente di assorbimento di Goiffon è uguale al rapporto: $\frac{\text{grassi acidi liberi eliminati}}{\text{grassi neutri alimentari}}$. Questo coefficiente indicherebbe lo stato della funzione biliare, o della capacità di assorbimento della mucosa intestinale; normalmente raggiunge il valore del 2-3 %.

Sul significato della formula di Zoja, la quale tien conto principalmente del rapporto tra il grasso salificato (non del grasso saponificato nel senso chimico) e la somma del grasso neutro più acidi-grassi, e di cui abbiamo già accennato in nostre precedenti ricerche, riparleremo nella discussione

dei risultati ottenuti, dove ne confronteremo il valore alla stregua delle altre formule.

TECNICA. — La tecnica che noi abbiamo seguito è la seguente: I malati erano assoggettati a una dieta a contenuto esattamente conosciuto di grasso, per la durata di tre giorni; le feci, corrispondenti ai pasti di tre giorni, erano delimitate per mezzo del carminio. Esse, conservate in vasi tarati, venivano pesate; molto accuratamente mescolate; una parte di esse veniva essiccata con ventilatore a caldo, e si conosceva così il loro contenuto in acqua. Il dosaggio era praticato col metodo da noi precedentemente esposto, col quale erano dosati il grasso neutro, gli acidi grassi, i saponi alcalini e i saponi alcalino-terrosi. Per quanto riguarda le sostanze insaponificabili (le quali, col nostro metodo, non sono comprese nella cifra del grasso neutro), poichè esse provengono in minima parte dagli alimenti, e variano in dipendenza di fattori non esattamente valutabili, non abbiamo creduto opportuno determinarle, tanto meno inglobarle nella cifra del grasso totale. Per ragioni varie, specialmente da riferire alle condizioni del paziente su cui esperimentammo, non in tutti i casi ci è stato possibile attenerci scrupolosamente a tale tecnica, pur avendo noi sempre dosato i grassi in una quantità fissa di feci essiccate.

Il numero dei pazienti su cui abbiamo esperimentato, è di 21; in 13 di essi stabilimmo esattamente la quantità del grasso alimentare, e delle feci emesse *pro die*, per cui potemmo ricavare alcuni dei principali coefficienti cui i vari AA. hanno dato importanza, oltre alla formula di Zoja.

Si tratta in tali casi di pazienti (un solo caso si riferisce a un normale da considerarsi in condizioni abnormi, poichè il dosaggio venne eseguito dopo che esso aveva proseguito per un lungo periodo di tempo una dieta ad alto contenuto di grasso), affetti da affezioni pancreatiche o biliari con o senza ittero, o con achilia gastrica, e conseguenti disturbi enterici (*).

1) Il coefficiente di assorbimento, nei casi di insufficienza biliare, raggiunse in media l'83,5 %, con un massimo in un caso del 93,3 % e un minimo di 74,1 %.

In un caso di pancreatite, ottenemmo in due determinazioni la cifra media dell'86 %. In un caso di insufficienza biliare e pancreatica, si ottenne la cifra minima tra tutte, cioè il 64 %. Nei casi di achilia, si ottennero cifre che raggiunsero in media l'82,4 %.

Per quanto i nostri casi di insufficienza pancreatica o pancreatica-biliare, non siano numerosi, risulta dalle cifre sopra riportate che il coefficiente è più basso quando si trovano associate le due insufficienze. Nei casi di achilia gastrica, si ottengono cifre discretamente basse, sicchè è discutibile se ci si trovi di fronte ad un puro disturbo nell'assorbimento, o ad una vera achilia pancreatica, associata a quella gastrica. Al coefficiente di assorbimento, per quanto risulta concordemente anche da ricerche degli altri AA., è ad ogni modo da assegnare una certa importanza nell'apprezzamento, col dosaggio dei grassi delle feci, del grado di utilizzazione intestinale. Sicchè possiamo ritenere esatto, come risulta anche dalle opinioni degli AA.

(*) La tabella ed i cenni clinici riguardanti i casi studiati sono riportati negli estratti.

francesi (Goiffon, Labbé, Larue, Nepveux), che quando esso è al di sotto del 90-95 %, l'utilizzazione sia scarsa, e se intorno all'80 %, sia decisamente cattiva e da riferire ad alterazioni gravi della lipolisi e dell'assorbimento, che non si verificano mai nei normali anche con prolungata e inconsueta introduzione di forti quantità di grasso.

2) Per quanto riguarda il coefficiente di sdoppiamento dei grassi, i nostri risultati sono analoghi a quelli di altri AA. nel senso che ad esso è da attribuire uno scarso valore, non utilizzabile in clinica poichè le cifre relative ai casi di insufficienza biliare, sono comprese nei limiti di quelle che si possono riscontrare anche in casi di insufficienza pancreatica, o in quelli di insufficienza pancreatico-biliare. È da tener presente che questo comportamento si è avuto, anche avendo avuto cura di escludere dal computo del valore del grasso fecale totale, tutte le sostanze insaponificabili, criterio questo secondo noi più attendibile.

3) Il coefficiente di non assorbimento del grasso neutro, che come abbiamo riferito più sopra, secondo Labbé e Nepveux sarebbe più utile del precedente, risulta tale anche dalle nostre cifre.

Le cifre da noi ottenute, sono di 2,48 % nella insufficienza biliare (media di Labbé-Nepveux 3,34 %), in un caso di insufficienza pacreatico-biliare di 10, corrispondente alla cifra massima ottenuta da Labbé e Nepveux, in tale condizione morbosa. In un caso di pancreatite, di 6,85 % (media di due determ.). Nei pazienti con turbe a carico del fegato e vie biliari, di 2,48 % (media di Labbé e Nepveux 3,34 %). In uno dei casi di achilia, ottenemmo valori alti, corrispondenti a 14,8 %, che superano i valori raggiunti negli altri casi (associazione quindi di insufficienza pancreatica e di deficienza di assorbimento?).

Questo coefficiente ci risulta puramente un indice più delicato di quello che non sia la formula di eliminazione introdotta da Müller e Gaultier, per valutare la iposteatolisi, ed oltre a richiedere un elemento di più, non sempre possibile nella pratica a conoscersi, ha gli svantaggi chiaramente definiti da Zoja, il quale dimostrò che « non è la quantità del grasso saponificato (nel senso chimico) che ha importanza, ma quella del grasso salificato ».

Infatti, per quanto le medie su riferite si dimostrino abbastanza concordanti, se si considerano le cifre dei casi speciali nostri, e così anche quelle riportate nelle tabelle dagli AA. che l'hanno introdotta, si nota che in alcuni casi per es. di pura insufficienza biliare, si hanno dati approssimativamente uguali a quelli riscontrati in altre condizioni morbose.

(4 Il coefficiente di Goiffon si è dimostrato nelle nostre determinazioni abbastanza corrispondente al suo significato. Infatti, nei soggetti con affezioni a carico delle vie biliari, si riscontrarono le cifre massime (media 10,8 %), e furono anche elevate le cifre nei casi in cui era presumibile un difetto dell'assorbimento. Anche per la valutazione di questo coefficiente, valgono le considerazioni già fatte riguardo al coefficiente di non assorbimento; inoltre è anche necessario conoscere il peso del residuo secco nelle feci emesse nelle 24 ore.

5) Formula di Zoja. Secondo anche recenti ricerche in merito, di Giani e nostre, si ammette che, mentre nei soggetti normali il rapporto $\frac{\text{grasso neutro + acidi grassi}}{\text{saponi}}$ sia intorno all'unità, nei casi patologici aumenti, e mentre nell'insufficienza biliare raggiunga cifre tuttavia non molto

elevate, (2,3), nell'insufficienza pancreatica-biliare, possa elevarsi considerevolmente.

Nei casi di insufficienza biliare e pancreatica, e nei casi di insufficienza pancreatico-biliare, la diagnosi della maggior parte dei quali è stata controllata all'intervento e al tavolo anatomico, ottenemmo i risultati seguenti:

Insufficienza biliare: media 1,9, con valori massimi di 3,6 e minimi di 0,7.

Insufficienza pancreatica e pancreatica-biliare; 19,7, con massimi di 44,4 e minimi di 5,6.

Risulta quindi che, essendo abbastanza ampio il divario tra le cifre riscontrabili nelle condizioni morbose qui considerate, alla formula di Zoja dev'essere concesso un significato di molta attendibilità. Essa ci risulta tale se si considera uno per uno i casi da noi studiati e si paragona il valore di essa a quello dei vari coefficienti e delle altre formule, quando è possibile la loro determinazione. Per non cadere in ripetizioni inutili, non ritorniamo qui a riferire sui princìpi sui quali essa è stabilita, ma ci preme affermare che, nei casi di insufficienza pancreatica, non è soltanto un indice di iposteatolisi (come per es. la formula di eliminazione quantitativa e qualitativa). Essa ci riproduce infatti: 1) l'esistenza di una iposteatolisi possibile ad aversi in alcuni casi; 2) l'eventualità di una scissione, avvenuta nelle parti basse, o anche, con tutta probabilità, all'infuori dell'organismo, per continuazione dei processi di scomposizione batterica, e non seguìta perciò da proporzionale salificazione.

Nei casi di insufficienza biliare, avvenendo la scissione come di norma nelle parti alte, venendo a diminuire gli alcali e mancando quel potere caratteristico dei sali biliari, di cui sopra accennammo, utile all'assorbimento degli acidi grassi, la quantità dei saponi (saponi acidi, e saponi alcalini-solubili) viene ad essere aumentata rispetto a quanto avviene nella insufficienza pancreatica. Anche per tali condizioni, la formula rimane particolarmente caratteristica, e così si è rivelata nei nostri casi.

Per quanto riguarda poi i casi in cui esisteva un difetto di utilizzazione del grasso, da riferire a condizioni abnormi di cinesi enterica, o conseguente ad affezioni gastro-enteriche, la formula di Zoja concordemente del resto a quello che si verifica per i più accreditati coefficienti, compreso quello di Labbé e Nepveux, ci può dare valori molto prossimi a quelli constatabili in difetto di succo pancreatico. In tali condizioni però (almeno per quanto si riferisce ai casi da noi presi in esame), non è da escludere che, accanto al difetto funzionale enterico esista un vero processo organico a carico del pancreas, spesso apprezzabile, del resto anche con altre ricerche di laboratorio (dosaggio dei fermenti nel succo duodenale e nelle feci, dosaggio della lipasi e dell'amilasi nel siero di sangue, prova dei nuclei, ecc.), processo a cui in parte è da riferire l'abnorme scissione o assorbimento del grasso introdotto.

CONCLUSIONI.

Il dosaggio qualitativo dei grassi fecali può fornire utili indizi sulla digestione e sull'assorbimento del grasso.

Attraverso le percentuali dei diversi elementi con esso ricavati, può stabilirsi quale di questi due processi sia particolarmente in difetto, o quando esistano entrambi.

L'applicazione dei vari coefficienti suggeriti, non ci è risultata di maggiore utilità della formula di Zoja, la quale, invece, richiedendo per giunta la conoscenza di minor numero di elementi, dà risultati più caratteristici e più costanti.

Il dosaggio qualitativo dei grassi fecali è un metodo di una certa utilità nella diagnostica delle affezioni pancreatiche e biliari.

RIASSUNTO.

Gli AA. studiarono il comportamento della digestione dei grassi, col dosaggio qualitativo dei grassi fecali, in 21 casi con insufficienza biliare, pancreatica e pancreatico-biliare o con affezioni gastro-enteriche (per lo più accompagnate da achilia). La diagnosi clinica è stata quasi in tutti i casi presi in esame, confermata al tavolo operatorio o all'autopsia.

Dai risultati ottenuti, sono portati a ritenere che con tale ricerca possono mettersi in evidenza e differenziarsi fra loro i disturbi dell'assorbimento e della scissione del grasso, conseguenti alle condizioni morbose su esposte.

Nell'interpretazione dei risultati, gli AA., avendo paragonato il valore dei principali rapporti suggeriti, sono indotti a preferire a tutti, quello di Zoja.

BIBLIOGRAFIA

1. Allodi e Palomba. Clinica Medica Italiana, n 4, 1929.
2. Bidder e Lenz. Citati da Salomon.
3. Binet. Bullet. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit de Paris, n. 39, 1925.
4. Brughs, Salomon. Wiener klin. Wochenschrift, 1908.
5. Dastre. Citato da Labbé et Nepveux).
6. Gaultier. Séance de la Soc. de g. entérologie de Paris, 13 giugno 1927; *Précis de Copologie Clinique*, 1906; Folia Clinica, 1908.
7. Giani. Folia Clin. e Microsc., vol. I, fasc. VI, 1926.
8. Goiffon. *Manuel de Copiologie Clinique*. Masson, 1925.
9. Labbé et Grell. Citati nell'altro lavoro.
10. Labbé et Larue. *Thèse de Paris*, 1911.
11. Labbé et Nepveux. Séance de la Soc. de g. entérologie de Paris, 13 giugno 1927.
12. Lemierre, Brulé, Weill et Laudat. La Presse Médicale, n. 43, 1919.
13. Lombroso. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 60, pag. 99.
14. Müller. Zeitschr. f. klin. Med., 1887.
15. Niemann. Citato da Salomon.
16. Pock, Steen e Tuxsen. Acta Pathol. e Microsc. Scandinavica, Bd. 3, H. 4, 1926.
17. Roger et Binet. Comptes Rendus Soc. de Biol., 15 ott. 1921.
18. Rondoni. Biochimica, pag. 443.
19. Salomon. Archiv. f. Verdauungskrankh., Bd. XLVI, H. 3-4, 1929.
20. Schmidt. Deutsch. f. klin. Med., 88, 1906.
21. Zoja. Trad. *Tratt. di Medicina e Terapia* di Gilbert e Thoinot, 1910.

II.

ISTITUTO DI RADIOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. BUSI

Sulla diagnosi radiologica del cancro scirroso dello stomaco.

Dott. LUIGI TURANO, aiuto.

Troppe volte il radiologo si trova di fronte a dei quadri radiologici, che sembrano caratteristici di una data affezione, e invece la diagnosi può riuscire molto difficoltosa. Ed allora errerebbe chi volesse, solamente dal reperto iconografico, emettere un giudizio, senza aver tenuto in grande conto tutti i dati offerti dal paziente, relativi all'anamnesi, all'esame obiettivo, e, ove fosse possibile, ai dati di laboratorio. L'indagine radiologica, ben dice il nostro Maestro prof. Busi, non è altro che un esame obiettivo, e, come tale, deve considerarsi e inquadrarsi quindi nell'esame completo dell'ammalato; ma detta indagine è, giova affermarlo, un esame obiettivo che reca forse il più prezioso contributo alla formulazione di certe diagnosi. Nello scirro gastrico i raggi X mettono in evidenza, di solito, un complesso tale di sintomi, che ordinariamente può facilmente condurre alla diagnosi, specie se tutti gli altri dati confermino l'ipotesi emessa; ma possono anche indurre in errore, stante la esistenza di vari reperti röntgenologici di altre affezioni che simulano quella dello scirro. Ci è sembrato pertanto utile, sulla scorta di alcuni casi seguiti, il cercare di fissare i caratteri più comuni del quadro radiologico del « cancro atrofico dello stomaco » e di far rilevare come il più delle volte non sarebbe possibile di diagnosticare con sicurezza quell'affezione se non si tenesse conto degli altri dati dell'ammalato. Il Busi giustamente fa rilevare ciò nel suo Trattato, contrariamente all'opinione del Faulhaber, il quale ritiene che le figure radiologiche della cirrosi gastrica diffusa debbano considerarsi come patognomoniche. Al Busi stesso si deve una delle descrizioni più precise sulla sintomatologia radiologica di questa affezione che egli espose fin dal 1922. Lo scirro gastrico o cancro fibroso, è, come si sa, una forma di tumore solido dello stomaco, in cui cioè le cellule neoplasiche passano in seconda linea di fronte allo stroma intensamente sviluppato, che è quello che caratterizza l'aspetto macroscopico della neoplasia. E' quindi a questo carattere che è dovuta la denominazione di scirro, mentre, dal punto di vista istopatologico, quella sola parola non ha significato riguardo al carattere della parte epiteliale cancerosa, che naturalmente qualifica di solito la natura della neoplasia (ad es. adeno-carcinoma scirroso, carcinoma solido globo cellulare scirroso, ecc.: Kauffmann); il connettivo stromatico rigoglioso che si sviluppa, retrae mano a mano l'organo; talvolta è così abbondante lo stroma, e, viceversa, l'infiltrazione cellulare è così scarsa, che riesce difficile distinguere istopato-

logicamente l'affezione da un processo di gastrite cronica (linite plastica del Brinton). Lo sviluppo della neoplasia è lento ma continuo. Essa produce, come ricorda Kauffmann, un infiltramento più o meno duro della parete spesso principalmente della sotto-mucosa, che può diventare grossa un centimetro; produce anche un'ipertrofia considerevole della muscolare. Secondo lo stesso anatomo-patologo, la diagnosi, anche al tavolo anatomico, può essere difficile a porsi: una gastrite cronica con ipertrofia del piloro può benissimo simulare uno scirro; in tali casi è importante l'esame delle glandule linfatiche e della seriosa.

Il carcinoma scirroso dello stomaco può essere diffuso a tutto l'organo ed allora si parla di scirro diffuso, oppure prendere solamente una parte di esso, più frequentemente il piloro, ed aversi così lo scirro parziale, o, nel caso particolare, del piloro.

Molto importanti sono i sintomi che il paziente presenta. Sono quasi sempre individui di età avanzata quelli che sono affetti da tale malattia. I disturbi di solito hanno inizio con fatti di trascurabile entità, tanto che gli ammalati non assegnano loro valore, ma essi crescono progressivamente, sia pur lentamente, di intensità, fino a quando sono costretti a richiedere un esame radiologico o clinico. I sintomi principali consistono in dolori, più o meno intensi: alcuni pazienti soffrono poco o nulla ed essi sono impressionati solamente dal dimagramento progressivo, dalla inappetenza, talora dalla repugnanza verso i cibi, o da un senso di languore allo stomaco, come se quest'organo fosse sempre vuoto. E' in questi casi sopratutto che la radiologia ha il merito di scoprire un'affezione, quando l'esame clinico non dà invece nessun dato importante. La palpazione infatti di uno stomaco scirroso è sempre negativa, eccezion fatta per la resistenza talvolta notevole che si riscontra nella regione corrispondente. Altri individui invece soffrono moltissimo ed i loro disturbi hanno inizio improvvisamente in pieno apparente benessere: hanno fieri dolori all'epigastrio, insorgenti subito dopo il cibo, possono avvertire fugace senso di peso allo stomaco, hanno eruttazioni non acide, inappetenza, nausea. Un sintoma costante negli ammalati di tumori gastrici in genere è la stipsi, talvolta di grado molto rilevante, tal'altra di lieve entità. Nei casi avanzati il paziente ha facilmente rigurgiti, ma raramente vomiti alimentari. L'esame del succo gastrico dà, quasi sempre, assenza di acido cloridrico e, invece, presenza di acido lattico.

I segni radiologici sono ancor più interessanti. Nella scirrosi diffusa, alla somministrazione di un primo bicchiere di bario, si constata una dilatazione dell'esofago della porzione sopracardiale, subito dopo un riempimento fugace dello stomaco con consecutivo rapido svuotamento nel duodeno e nel tenue, che appaiono immediatamente iniettati. Col procedere della indagine, somministrati ancora gli altri due bicchieri di bario, si constatano con maggiore evidenza i fenomeni osservati: ristagno di pasto nella porzione epicardiale dell'esofago, riempimento rapido di tutto lo stomaco, del duodeno e del tenue. Lo stomaco è piccolo, talvolta ridotto a un sottile budello (ricorda, ad es. Kauffmann che nella collezione di Basilea esiste uno stomaco canceroso a forma di clessidra che ha il volume di due castagne con pareti grosse un centimetro). Esso si trova, per lo più sotto l'arcata costale di sinistra e dà l'impressione di un condotto in continuità

rigida superiormente coll'esofago, inferiormente col duodeno: continuità « rigida » ho detto, perchè le pareti essendo infiltrate da tessute connettivo che ha sostituito più o meno completamente il tessuto muscolare, non hanno più la proprietà di contrarsi e quindi la peristalsi è abolita. E', invero, lo studio di questa di capitale importanza in tutte le affezioni gastriche; anche nella scirrosi quindi essa ha un enorme valore: nello scirro parziale, ad es., si può chiaramente osservare come la peristalsi si arresti completamente là ove esiste l'infiltrazione neoplastica, costituendo quindi un segno importantissimo per la diagnosi. Il tempo di svuotamento gastrico si effettua in meno di un'ora, e talvolta si può verificare in pochi minuti. In certi casi si può osservare anche dopo 24 ore una strisciolina di pasto opaco che ristagna tra le pareti inerti.

Il motivo del riempimento dell'ultima porzione esofagea è dovuto, come bene osserva Faulhaber, ad una stasi da reflusso gastrico. Lo stomaco è troppo piccolo per accogliere gli ingesti ed allora il pasto refluisce nella porzione esofagea soprastante. Tante volte, anzi, questo segno potrebbe simulare un neoplasma dell'esofago: un buon criterio differenziale è allora di osservare la continuità dell'ombra esofagea con quella dello stomaco così caratteristica e con l'altra di tutto il duodeno come avviene nella maggioranza dei casi. Ci possiamo intanto, dall'indagine radiologica, rendere conto di due fatti che si verificano frequentemente nei pazienti affetti da scirrosi gastrica: 1) il rigurgito: dipende esso da un ristagno alimentare nell'ultima porzione esofagea, ristagno dovuto anche in parte al reflusso gastrico; 2) il languore di stomaco che avvertono questi malati, anche se si alimentino spesso, che deriva dalla rapidità enorme colla quale il pasto si svuota nel tenue, di modo che lo stomaco è sempre completamente vuoto. Dopo un quarto d'ora infatti, spesso anche dopo 5 minuti primi, il pasto opaco somministrato non si rinviene più nello stomaco.

La scirrosi parziale può prendere qualunque parte dello stomaco, più spesso il piloro, poi il corpo gastrico. I sintomi radiologici su descritti possono decorrere più attenuati, si può, ad es., non verificare la stasi esofagea sopracardiale, e la peristalsi può persistere nella parte sana per subire un arresto ed un salto in corrispondenza della parte affetta: lo svuotamento può essere meno rapido. Anche in tali forme la palpazione è negativa e soltanto i raggi X permettono di scoprire la parziale lesione scirrosa.

E veniamo all'intricata questione della diagnosi differenziale.

Già in principio di questo lavoro ricordai come il Faulhaber, che contemporaneamente quasi al Jonas è stato tra i più autorevoli autori ad occuparsi dell'argomento, afferma che le immagini radiologiche del cancro scirroso gastrico, se si eccettuino l'atrofia infiammatoria scirrotica (rarissima) e il raggrinzamento dello stomaco da veleni caustici, devono considerarsi come patognomoniche. Abbiamo, a questo proposito, accennato come, analogamente a quanto scrive il Busi, non possiamo essere d'accordo coll'autore tedesco, il quale non ha tenuto conto di varie condizioni che talvolta fanno difficilmente differenziare il detto processo da un altro: è, ad es., importantissima la sifilide gastrica. Lo Schwarz appunto, ha potuto osservare che l'evoluzione di uno stomaco sifilitico verso l'atrofia ed il raggrinzamento è frequente, tanto che egli consiglia di ricercare sempre la

reazione di Wassermann quando si riscontrano tali casi. Parimenti il Pares ha trovato che la forma più caratteristica della sifilide gastrica è l'iperplasia sclerosante della parete per cui lo stomaco appare piccolo e senza alcuna contrazione e il Bönnig che ha compiuto uno studio molto accurato sulla diagnosi differenziale fra tumori scirrosi e luetici dello stomaco, afferma che i sintomi differenziali sono scarsissimi o nulli, tanto che, secondo lui, acquista grande valore il criterio « ex juvantibus ». In verità sappiamo anche dall'anatomia patologica che nella sifilide dello stomaco si formano degli infiltrati gommosi (disposti attorno ai vasi con vascolite obliterante) i quali invadono non solo la sottomucosa e la mucosa, ma anche la muscolare e raggiungono persino la sierosa; questi infiltrati hanno consistenza dura, spesse volte sono causa di una stenosi pilorica, ma tante volte retraggono lo stomaco, lo raggrinzano, il piloro si rende insufficiente perchè trasformato in un tubulo rigido e lo stomaco assume così l'aspetto di un tumore maligno di natura scirrosa. Come si può fare dunque in questi casi un'esatta diagnosi differenziale dai soli dati radiologici? E' logico che bisogna, quando ve ne sia il sospetto tentare una cura antiluetica, anche a Wassermann ripetutamente negativa, sempre che, ben s'intende, altri dati clinici, quali l'età, soprattutto il dimagrimento rapido in poco tempo, la tinta caratteristica dell'ammalato, ecc., non depongano chiaramente per una neoplasia. Secondo Moore e Aurelius che hanno esaminato nella Clinica Mayo 87 casi di sifilide gastrica, si riscontrerebbe quasi sempre in questa affezione la piccolezza eccessiva dello stomaco, ma lo svuotamento può anche essere conservato normale. Recentemente lo Schliffer ha ben fissato il quadro clinico e radiologico della sifilide gastrica, facendo rilevare anzitutto come tanti quadri morbosi che all'indagine Roentgen mostrano dei segni quasi tipici di cancro o di ulcera, ma che poi hanno tendenza a migliorare anche spontaneamente, e talvolta anche a scomparire, si devono attribuire alla lue. Anche Haussmann è di questa opinione, ed afferma cioè che la lue dello stomaco, non però quella cicatriziale e tardiva, tende a migliorare senza nessuna cura. Secondo lo Schliffer il processo luetico dello stomaco si manifesta in due forme fondamentali: 1) nell'infiltrazione gommosa e nell'iperplasia; 2) nei sifilomi. Tutte e due queste forme possono simulare radiologicamente o delle ulcere (sifilomi) con vere nicchie, o dei carcinomi specie quando l'infiltrazione è estesa a tutto lo stomaco che risulta raggrinzato, piccolo (microgastria). Ma spessissimo il processo si localizza, secondo Moore nel 70 % dei casi di sifilide gastrica, in tre modi, dando tre tipi differenti e cioè:

1) tipo prepilorico (stomaco a borraccia);
2) tipo mediano (stomaco a clessidra);
3) tipo totale (microgastria).

Si comprenderà quindi quanto sia difficile una diagnosi differenziale coi carcinomi fibrosi dello stomaco, quando specialmente si pensi che in questi detti tipi di lue gastrica il passaggio del pasto avviene rapidamente per la rigidità delle pareti, come nell'infiltrazione scirrosa neoplastica.

Nel secondo tipo di lues, del quale voglio in particolar modo accennare giacchè è ricorso alla nostra osservazione, si ha un restringimento concentrico della parte colpita, i suoi contorni sono a margini lisci, la peristalsi è abolita, lo svuotamento è affrettato.

Assmann, Schliffer hanno, di questa forma, dato degli esempi bellissimi e Moore la riscontrò nel 22 % dei casi tanto che considera queste alterazioni come caratteristiche della sifilide dello stomaco. Tutti gli Autori sono d'accordo nell'ammettere che la Wassermann in tali casi non ha che un'importanza relativa, in quanto che poco valore diagnostico assume se essa è negativa. Sono piuttosto le condizioni generali del paziente che bisogna ben valutare e mettere in rapporto con le alterazioni radiologiche trovate. Lo Schliffer ben dice che, quando il radiogramma dimostra delle alterazioni morfologiche grossolane, che non corrispondono al quadro clinico, nè allo stato generale del malato, nè alla sua età, si deve allora pensare sempre alla possibilità di un'affezione luetica. Ha specialmente valore il decorso ulteriore della malattia, la quale, in caso di scirro carcinomatoso, va sempre progredendo rapidamente, mentre che gran parte delle alterazioni sifilitiche hanno, come sopra ho riportato, secondo l'Haussmann, la capacità di guarire o migliorare spontaneamente od in seguito ad una cura specifica. Tuttavia noi riteniamo che la diagnosi differenziale tra neoplasia scirrosa dello stomaco e sifilide sia sempre difficile e talvolta impossibile anche quando il chirurgo si trovi davanti a quelle alterazioni. Il caso che brevemente esporrò è la dimostrazione di quanto ho affermato.

S. Michele, a. 35 (19-6-1929).

Anamnesi familiare ed individuale negativa. Soffre da 15 mesi; prima stava bene, nè mai aveva sofferto di alcun disturbo gastrico. I suoi dolori hanno avuto inizio alla regione epigastrica e si irradiavano a sinistra lungo l'ipocondrio ed il dorso; essi comparivano alla prima cucchiaiata di minestra e man mano aumentavano di intensità, tanto che è stato spesso costretto a sospendere il cibo ed a coricarsi. I dolori diminuivano col bicarbonato di sodio; in questi ultimi mesi essi scomparvero quasi ma insorse del vomito alimentare; da due mesi è a dieta lattea. È poco calato di peso, non ha acidità, nè melena, nè ematemesi.

Esame obiettivo: nulla.

L'esame radioscopico del torace non mostra nulla di notevole.

La somministrazione del solito pasto opaco in tre bicchieri mostra uno stomaco biloculato, con restringimento mediano regolarmente circolare (fig. 1).

La peristalsi è quasi assente Il pasto passa subito nel tenue tanto che subito dopo l'ingestione del primo bicchiere si mostrano il duodeno ed il tenue fortemente ripieni (fig. 2).

Dopo mezz'ora lo stomaco è quasi tutto vuoto ed è molto riempito il tenue: il restringimento circolare mediano è sempre persistente e quindi anche la biloculazione esiste invariata.

Le parti restanti del tubo digerente non hanno mostrato fatti degni di nota.

Mentre la biloculazione gastrica, organica, poteva far pensare ad un processo ulcerativo, lo svuotamento rapidissimo induceva ad ammettere un processo scirroso, raggrinzante dello stomaco (lues? carcinoma scirroso?).

L'atto operativo dimostrò uno stomaco piccolo, a pareti infiltrate, inspessite; il restringimento circolare era dovuto allo stesso processo infiltrativo duro, sclerotico. Nessuna nicchia da ulcera si rinvenne. Il chirurgo, data l'infiltrazione diffusa a tutto lo stomaco, richiuse senza operare.

Dopo sei mesi da questo inutile atto operativo, il paziente ha fatto sapere che sta bene, mangia con appetito, non soffre, *è aumentato del peso di* 10 *Kg.*

Questo caso dimostra come una diagnosi radiologica di natura di un processo scirroso sia impossibile; mentre da un lato qualche segno radiologico e clinico poteva far pensare a carcinoma fibroso, altri segni fuorviavano da questa diagnosi; ora se si confrontano i dati radiologici rilevati in questo paziente con quelli descritti dall'Assmann, dallo Schliffer, dal



FIG. 1.

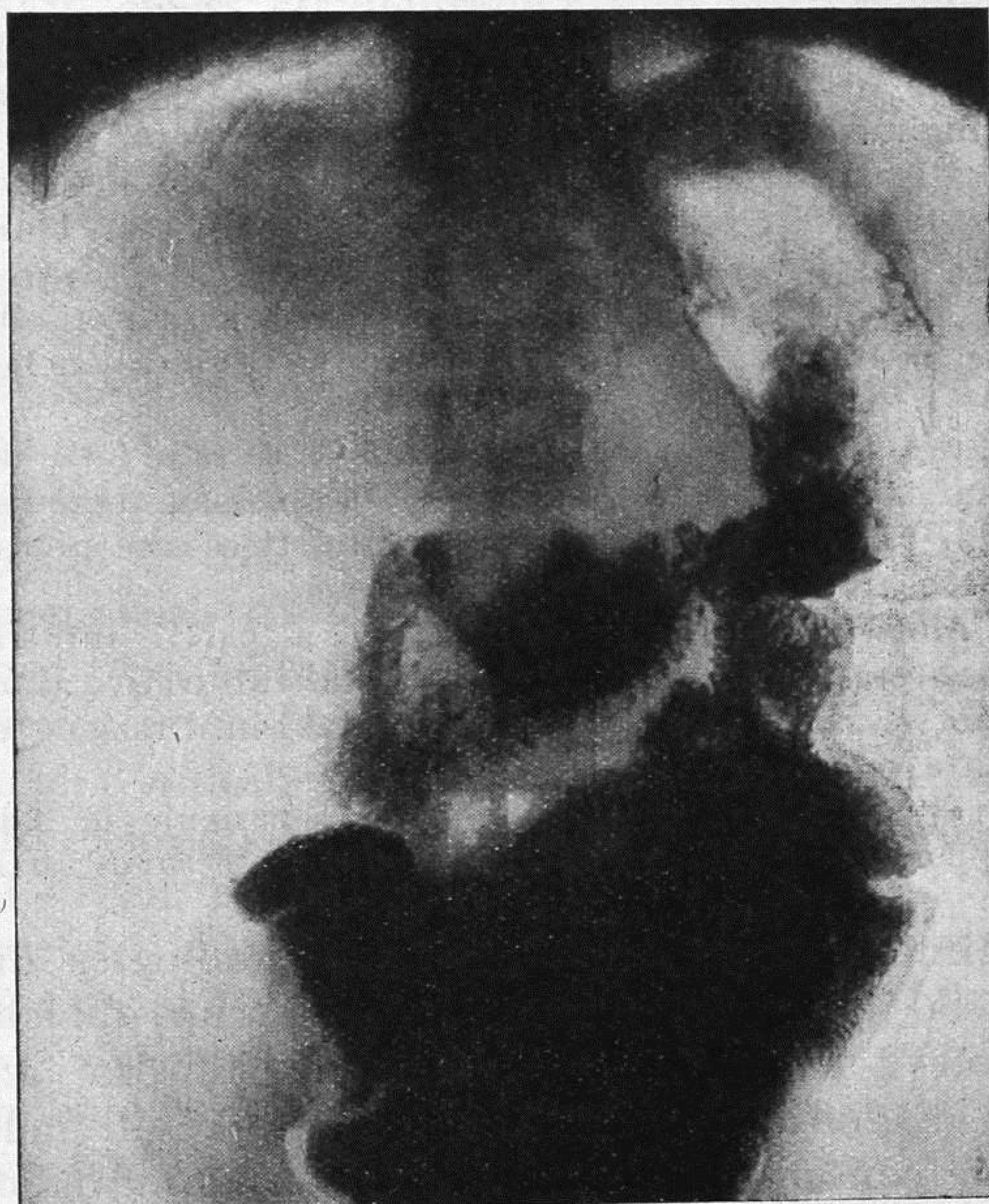


FIG. 2.

Moore, ecc. si vede come il quadro da noi osservato è identico a quello da essi descritto per il tipo N. II dell'infiltrazione gommosa della lues gastrica. Se poi a ciò si aggiunga che il paziente è giovane (35 anni) e che è migliorato spontaneamente in sei mesi molto notevolmente, anzi quasi guarito, si dovrà escludere nel modo più assoluto il cancro scirroso, e si dovrà invece ammettere una lues dello stomaco, a tipo infiltrativo gommoso, una di quelle forme con tendenza a spontanea regressione.

Il caso descritto dunque, ripeto, ci dimostra tutta la difficoltà di una diagnosi radiologica di un processo scirroso dello stomaco.

Un'altra diagnosi differenziale è da porsi con una forma di atrofia cirrotica gastrica che interviene in alcune infiammazioni semplici croniche dello stomaco, affezione che ha preso il nome generico di « linite plastica del Brinton » dall'Autore che l'ha descritta.

Su questa denominazione è stata ingenerata una certa confusione in quanto che da alcuni Autori viene essa attribuita ai processi carcinomatosi stessi di cui noi trattiamo, mentre da molti altri si tenderebbe, come ricorda Talia, di considerare la linite plastica non come un quadro anatomo-patologico-clinico a sè, ma come esito fatale di varie malattie, e quindi non soltanto di tumori, ma anche di processi infiammatori, come la lues, la tubercolosi, la gastrite cronica stessa. Comunemente però il termine di linite plastica si adopera nelle forme cirrotiche semplici dello stomaco quali si osservano nei processi di gastrite semplice interstiziale, ove la mucosa diventa atrofica, grigia, dura e ove le altre tuniche dello stomaco diventano ispessite per la formazione di tessuto fibroso; questo lentamente subisce in tutta la parete una retrazione considerevolissima, sì da ridurre il volume dello stomaco ad uno stretto e piccolo canale. Il reperto isto-patologico infatti mostra in tali casi, quale carattere differenziale con la scirrosi neoplastica, un'abbondanza di stroma e mancanza di elemento cellulare atipico. Questa forma però di linite plastica semplice si rinviene molto raramente ed è intuitivo che la diagnosi differenziale con il neoplasma cirroso dello stomaco riesce impossibile dal punto di vista radiologico. Bisognerà in questi casi purtroppo osservare il decorso clinico, che, nel caso della scirrosi semplice è lungo, può durare anni, o può anche spontaneamente migliorare senza nessuna cura.

Anche la tubercolosi dello stomaco è stata posta come elemento di differenziamento nelle forme scirrose; ma questa è molto rara, e potrà soccorrere in questi casi un esame molto accurato generale dell'ammalato.

Ma la diagnosi differenziale più complicata è senza dubbio rappresentata dallo stomaco grinzo che si presenta negli avvelenamenti o nei suoi esiti. Si sa dalla anatomia patologica infatti che in molti casi lo stomaco trovasi ridotto alle dimensioni di un pugno per la retrazione cicatriziale che segue alla formazione delle vaste ulcerazioni che guariscono. Per lo stesso meccanismo quindi che avviene nello stomaco scirrotico, si ha il ristagno di pasto opaco nell'esofago ed il passaggio rapido nel duodeno e nel tenue, che subito si rendono appariscenti; per cui, come giustamente ammette Faulhaber, è impossibile differenziare tale quadro radiologico dall'altro consimile che si ottiene nelle varie affezioni scirrose. Anche in questi casi quindi saranno di valido ausilio l'anamnesi del paziente specialmente e lo studio delle sue condizioni generali.

Finalmente è bene che accenni ad un'altra evenienza che, ad una prima indagine sommaria, potrebbe far cadere in errore l'inesperto: sono stati descritti degli spasmi totali dello stomaco (Mesz) che mostrano quest'organo ristretto ed a forma di imbuto; questi spasmi talvolta possono essere persistenti per tutta l'indagine radiologica e ciò può avvenire specialmente in casi di intossicazione da nicotina. Lo svuotamento però in questi casi può non essere celere come nel cancro fibroso: d'altra parte, in un simile sospetto, la somministrazione di antispasmodici potrà chiarire le cose. In due casi esposti da Mesz vi era dolore forte una-due ore dopo i pasti e l'esame radiologico dimostrava appunto uno spasmo totale dello stomaco che lo raccorciava e lo rimpiccioliva come uno stretto tubo; in questo caso si trattava di intossicazione nicotinica.

Negli scirri gastrici parziali un restringimento del corpo gastrico potrà talvolta mettere in imbarazzo se si tratti di un cancro midollare o fibroso. La palpazione allora che non rileva nulla di speciale nel secondo caso potrà decidere la questione. In questi tumori parziali fibrosi nei quali di solito lo stomaco è stirato verso destra e si presenta quindi trasversale, è stata prospettata l'eventualità dal Faulhaber di dovere differenziare la neoplasia da uno stomaco trasversale del tipo descritto da Holzknecht: in questi casi si baderà anzitutto all'età dell'individuo, alla sua costituzione, tenendo presente che lo stomaco trasversale si presenta eccezionalmente nell'età avanzata e soltanto nelle persone adipose; e poi vi saranno i dati dello svuotamento, della peristalsi, che condurranno sulla via giusta.

A proposito dello svuotamento rapido, bisogna rilevare che spesso può esser difficile differenziare un passaggio rapido di pasto da insufficienza del piloro o da ipermotilità gastrica. In tali casi può riuscir utile ciò che il Perussia e Marcowic hanno praticato e cioè nei casi di ipermotilità essi hanno osservato che lo stomaco si svuota rapidamente sia ponendo l'ammalata in decubito laterale destro, sia in decubito laterale sinistro, mentre nei casi di rigidità gastrica da processo scirroso lo svuotamento gastrico viene ritardato se si fa assumere all'ammalato il decubito laterale sinistro.

Sui criteri di operabilità che si possono dedurre dall'indagine radiologica l'Haudeck e l'Holzknecht che sulla scorta di ricco materiale si sono interessati della cosa, pensano che in linea generale gli scirri totali sono inoperabili sia per la diffusione del processo a tutto lo stomaco, sia anche per la situazione stessa dell'organo che, essendo piccolo e grinzo, si trova situato molto in alto sotto la cupola diaframmatica.

CASO II. — I. G., cuoco, anni 63 (5-1-23) (1).

È stato sempre bene e sanissimo: padre di numerosi figli vivi e sani. Esclude qualsiasi infezione luetica. Due mesi fa circa incominciò ad avvertire un po' d'inappetenza senza alcun altro peculiare disturbo; ai primi di dicembre, cioè un mese fa, fu colto improvvisamente da fieri dolori all'epigastrio irradiantisi a tutto l'addome: non vomiti, alvo normale. Presentatosi in Ospedale, fu operato di ernia inguinale, ma i dolori perdurarono sempre insistenti ed intensi; in questi ultimi giorni però si sono lievemente attenuati. Attualmente è un po' stitico.

---

(1) Caso del prof. BUSI (Bologna, 1923).

La radioscopia del torace e dell'addome non mette nulla in rilievo tranne che delle ombre di gas nella regione del colon discendente vicino alla flessura. La somministrazione del solito pasto opaco (latte spanato più acqua più bario) mostra, subito dopo la somministrazione del primo bicchiere, ripieni: l'esofago (ultima porzione) che si presenta dilatato; lo stomaco, che si presenta piccolissimo, alto, quasi orizzontale; tutto il duodeno e il digiuno; assenza completa di peristalsi nello stomaco (fig. 3); dopo un



FIG. 3.

quarto d'ora lo stomaco è già tutto vuoto; una seconda prova mostra le identiche caratteristiche osservate.

L'esame, proseguito in tutto il canale digerente ha poi mostrato un'insufficienza dello sfintere del Varolio ed una stenosi della flessura lienale del colon.

I dati radiologici rilevanti urono quindi di microgastria con insufficienza pilorica e cardiaca, svuotamento rapidissimo; stenosi del principio del discendente, insufficienza dello sfintere ileo colico.

L'atto operativo mostrò: carcinoma scirroso gastrico con propagazione alla flessura lienale del colon. Granulia neoplastica peritoneale. Colon dilatato.

CASO III. — S. G., a. 53 (21-3-1923).

È stato sempre bene fino a due anni or sono, quando ha incominciato ad avvertire dei dolori di grande intensità alla regione intercostale di sinistra che insorgevano principalmente dopo dieci minuti primi dal pasto e si accompagnavano sempre ad eruttazioni. Mai vomito. È molto dimagrito. I disturbi si sono accentuati sempre più fino ad ora. Appetito scarso; si è fatto visitare da vari chirurgi i quali tutti hanno sospettato una neoplasia gastrica, sconsigliando l'intervento. Torace, addome, nulla alla radioscopia semplice.

Appena somministrato un bicchiere di pasto opaco, appare l'immagine riprodotta nella figura N. 4 che mostra l'ultima porzione dell'esofago piena e dilatata, lo stomaco piccolo e quasi trasversale, duodeno ripieno e così pure il digiuno.

Nessuna traccia di peristalsi. Dopo pochi minuti è già tutto svuotato lo stomaco.

Il quadro così caratteristico osservato, messo in relazione con le condizioni del paziente il quale si presenta molto dimagrito (e ciò da due mesi) e con gli altri dati



Fig. 4.

anamnestici, fa emettere la diagnosi di scirrosi gastrica con doppia insufficienza cardiaca e pilorica.

Caso IV. — F. G., a. 63.

Nulla di notevole nella anamnesi familiare ed individuale. Da quattro mesi il paziente avverte un bruciore subito dopo i pasti e specialmente dopo l'ingestione di cibi



Fig. 5.

liquidi. Contemporaneamente è molto dimagrito (il paziente riferisce di 10 Kg.); ha perduto l'appetito. Di dolori egli non si lagna. Mai vomito; è stitico.

Torace, addome, nulla alla radioscopia. L'esame radiologico del tubo digerente non mette nulla in rilievo all'esofago, al tenue ed al crasso. Lo stomaco si presenta piccolissimo, alto, ad imbuto, ristretto nella parte media: esso quindi presenta la porzione cardiaca più larga e due terzi inferiori molto assottigliata. Premendo sulla porzione inferiore dello stomaco, non si riesce ad allargare la parte ristretta: premendo sulla parte media non si fanno manifeste le pliche, la peristalsi è ben manifesta nell'antro, ma non si osserva mai nè sopra la parte ristretta nè in questa. Lo svuotamento è rapidissimo, tanto che dopo venti minuti lo stomaco è quasi tutto vuoto. Lo stomaco non è spostabile, non dolori di pressione. I fatti descritti si osservano sia in decubito prono, sia in posizione eretta (fig. 5).

Riassumendo, l'esame radiologico mette in evidenza un processo raggrinzante, sclerotico a carico dello stomaco (parte media) che lo rimpicciolisce. Da notare che la porzione esofagea sopracardiale non si riscontra piena e dilatata, ed ancora che si nota la presenza di peristalsi nell'antro gastrico: tuttavia il malato è molto dimagrito (dieci chilogrammi in quattro mesi) e lo stomaco si svuota con rapidità eccessiva: si tratta quindi di un tumore scirroso parziale precisamente nella parte media dello stomaco.

Caso V. — M. O., a. 63 (febbraio 1930).

Da tre mesi soffre di dolori allo stomaco, dapprima lievi poi man mano si son fatti più forti fino a raggiungere nelle ultime settimane una intensità impressionante.

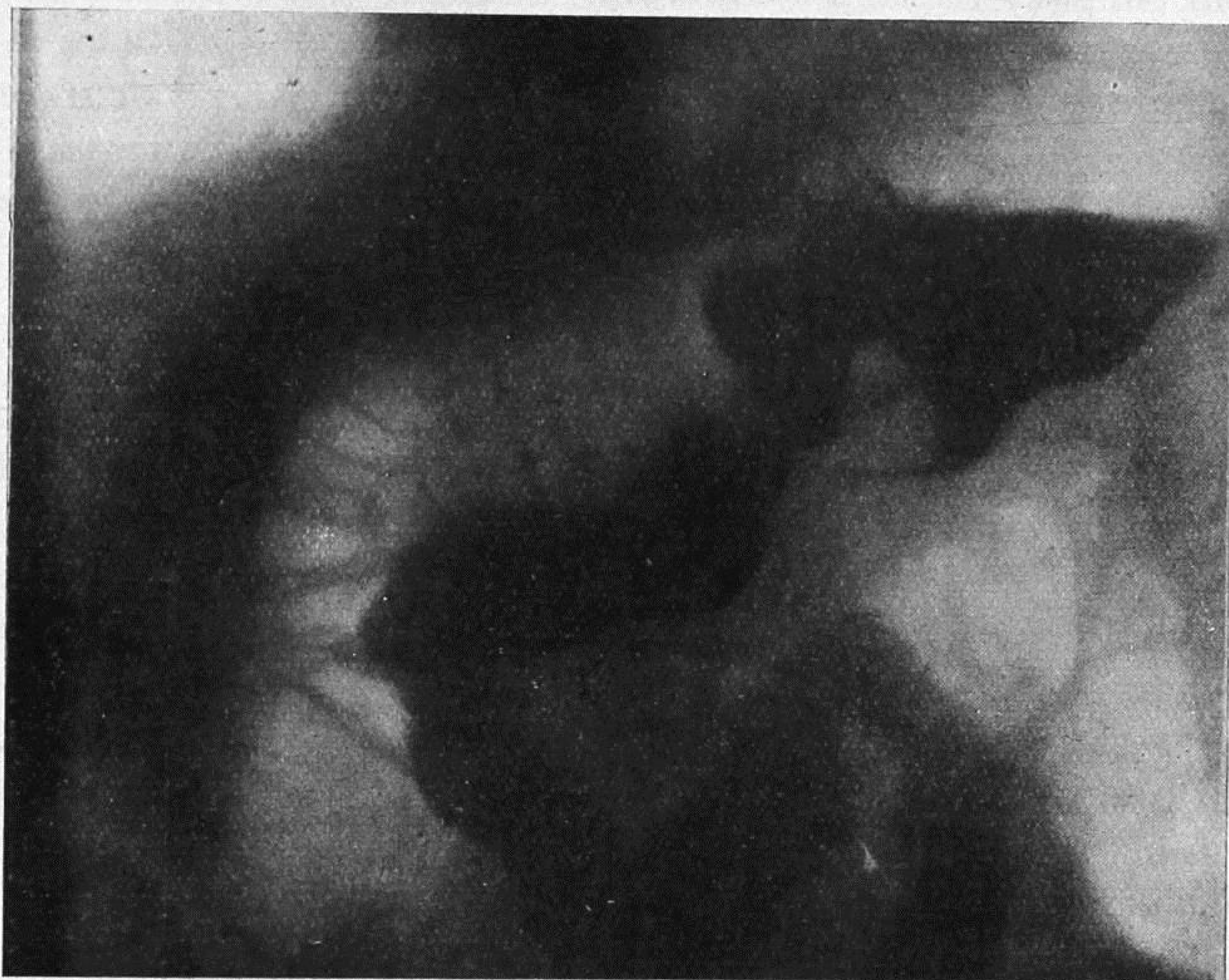


Fig. 6.

Tali dolori insorgono subito dopo i pasti molto fortemente, per poi calmarsi un po', e riprendere poi nella loro acutezza. Dopo circa mezza ora dai pasti, avverte un senso molestissimo di languore. Non ha appetito, ha molta nausea, eruttazioni non acide, specie dopo i cibi. È dimagrato moltissimo La tinta della cute è di color paglierino; non ha vomito; ha qualche rigurgito; è stitico. La reazione di Wassermann è negativa; nella regione dello stomaco non si palpa nessuna tumefazione, soltanto si avverte della resistenza della parete addominale corrispondentemente alla regione gastrica.

L'esame radiologico del torace ha messo in rilievo il cuore un po' ingrandito a sinistra; nell'addome molte ombre di gas in tutto il colon. La somministrazione del pasto opaco mostra, dopo il primo bicchiere, uno stomaco piccolo, retratto (fig. 6), alto, svuotantesi rapidamente: dopo mezz'ora infatti è tutto vuoto, pur avendo somministrato tutti e tre i bicchieri di barite. Appaiono subito la porzione sopracardiale

dell'esofago, tutto lo stomaco, il duodeno e le prime anse del digiuno. Si pratica un clisma opaco per esaminare lo stato del colon ed i rapporti del discendente (disteso da gas), con lo stomaco. Nessun dato rilevante ne risulta, ma ci si accerta che lo stomaco ha assunto la sua posizione trasversale ed alta non perchè spinto dal colon disteso da gas, ma per un processo sclerotico, raggrinzante. La peristalsi infatti non si osserva.

Questi dati radiologici si ripetono in un secondo esame del tubo digerente praticato il giorno seguente.

Posti in rapporto i segni sopradetti con le condizioni e la sintomatologia del paziente, si ritiene trattarsi di un *cancro scirroso dello stomaco;* tuttavia viene praticata una cura antiluetica, come criterio « ex juvantibus », la quale viene fatta in modo molto energico: il paziente non ne ricava alcun miglioramento, e anzi le sue condizioni sono sempre più aggravate, tanto che dopo 3 mesi si ha la morte. Si conferma la diagnosi che era stata posta.

Caso VI. — C. d. A. G., a. 54 (aprile 1927).

È stata sempre bene, ha avuto solo un aborto. Non ha mai sofferto di affezioni degne di nota, tranne qualche lieve disturbo intestinale. Da 5-6 mesi avverte delle frequenti eruttazioni subito dopo i pasti; peso allo stomaco che dura pochi minuti,



Fig. 7.

nausea, inappetenza. Dapprima questi disturbi erano di lieve entità, però man mano sono andati crescendo fino a raggiungere un grado impressionante in questi ultimi giorni. Mai dolori; è dimagrita in poche settimane di tre chilogrammi; da quando avverte tali disturbi è diventata stitica.

La palpazione dell'addome è negativa.

L'esame radioscopico del torace e dell'addome non fa rilevare nulla di anormale. La somministrazione del pasto opaco mostra il subitaneo riempimento dell'ultima porzione esofagea, e la contemporanea iniezione dello stomaco, del duodeno e del tenue come si vede dalla figura N. 7: lo stomaco è piccolo, grinzo, senza peristalsi e si svuota con grande rapidità. Un altro esame radiologico praticato qualche giorno dopo mostra le stesse caratteristiche osservate.

Si ritiene trattarsi di carcinoma scirroso gastrico, avendo messo in relazione i dati anamnestici coi radiologici. Il controllo a tale diagnosi si ebbe anche in questo caso dall'andamento successivo della malattia, perchè dopo qualche settimana si ebbe la fine della paziente, senza che nessuna cura avesse prodotto del miglioramento.

Come da questi casi si può rilevare, l'esame radiologico ha sempre mostrato dei quadri molto dimostrativi, per non dire caratteristici; ma bisogna pur riconoscere che tali segni avrebbero potuto ben far pensare a degli altri processi, ad esempio *alla sifilide gastrica,* se non avessimo tenuto conto di altri dati, quali l'*età*, il dimagramento, segno costante, talvolta rilevantissimo, l'inizio brusco della sindrome morbosa, il raggiungimento rapido della gravità dell'affezione in brevissimo periodo di tempo (la sifilide gastrica, secondo lo Schwarz, impiega un paio d'anni per raggiungere il tipo scirrotico, ed è difficile che il paziente non avverta alcun disturbo in tale periodo di tempo); infine l'anamnesi che talvolta ci faceva in modo abbastanza sicuro escludere passate affezioni. Quindi non è esatto affermare che vi sono dei segni patognomonici radiologici della neoplasia gastrica scirrosa, giacchè, come nel primo caso descritto da me e in quelli osservati da tanti Autori, vi sono immagini identiche anche nella sifilide gastrica, o in altre affezioni. Da ciò ancora una volta emerge la necessità che, come giustamente insegna il Busi, il radiologo non debba mai dimenticare di essere un medico e che, come tale, abbia il dovere di esaminare il suo paziente nel modo più diligente possibile (anamnesi, esame obiettivo). Vero è che quando ci si trovi di fronte ad uno dei quadri radiologici sopra osservati (stomaco piccolo, alto, ad imbuto o trasversale, ristagno esofageo nella porzione sopracardiale, svuotamento rapidissimo dello stomaco con contemporaneo riempimento del duodeno e del tenue, assenza di peristalsi) le probabilità maggiori sono per la diagnosi di una forma scirrosa neoplastica, ma è anche bene che il radiologo si prospetti delle altre possibilità ed allora appunto l'unico criterio per ben vagliarle tutte è quello di avere diligentemente interrogato ed esaminato il proprio ammalato. Prima di finire vorrei richiamare l'attenzione sur un sintoma che nel cancro dello stomaco si rinviene quasi costantemente: è la stipsi talvolta molto ostinata, la quale insorge non appena inizia l'infiltrazione neoplastica. Noi infatti l'abbiamo osservato in tutti i casi ed essa quindi costituisce un dato che può anche avere la sua importanza nella dubbia diagnosi. Sarebbe inutile far rilevare ancora l'importanza grandissima che ha la radiologia nello scoprire tutte le forme scirrose dello stomaco, sieno esse neoplastiche o infiammatorie, quando l'esame clinico non può assolutamente far giungere alla diagnosi. La quale, nel caso del carcinoma fibroso, comporta, come è ben noto, l'impossibilità di una terapia e quindi una prognosi infausta.

RIASSUNTO.

L'A. descrive il quadro radiologico della scirrosi gastrica, totale o parziale, e fa rilevare, sulla scorta di 6 casi, quali sieno i segni più classici del carcinoma scirroso dello stomaco. Si trattiene a parlare delle varie diagnosi differenziali, dal punto di vista radiologico, specie della lues gastrica, e presenta un caso di questa affezione, mostrando le difficoltà che il radiologo talvolta incontra a porre una giusta diagnosi: ritiene perciò che si debba tener conto di tutti i dati clinici ed anamnestici offerti dal paziente.

BIBLIOGRAFIA.

ASSMANN. *Röntgendiagnostik*. Leipzig, 1924.
BÖNNIG. *Contributo alla diagnosi differenziale ed alla terapia dei tumori scirrosi, o luetici dello stomaco*. Mediz. Klin., 1927, 6.
BUSI. *Microgastria con raggrinzamento*. VIII-IX Riunione Radi di Emiliani, 1922-1923.
ID. *L'esplorazione radiologica del tubo digerente*. Semeiot. chirurg. del TADDEI.
FAULHABER. *Die Röntgendiagnostik der Magenkrankheiten*. Verdauungs- und Stoffwechsel Krankheiten, IV Band, Heft I, 1914.
HAUDEK. *Bad. Beitr. zur diagn. des Ulcus und Car. ventr*. Münch. Med. Wochen, 1411, n. 8.
HAUSSMANN. Ztschr. f. Klin. Med., Bd. 98, 1924
HOLZKNECHT. *Ueber die rad. Unters des Magens*. Berl. Klin. Woch., 1906, 5.
KAUFFMANN. *Anatomia Patologica*
MESZ. *Spasmo totale dello stomaco*. Recensito Radiologia Medica, n. 1, 1928; Polski Przeg Radiol., 1927, 2.
MOORE und AURILIUS. *Röntgenologic manifestations in eighty-seven cases of gastric Syphilis*. The American Journal of Röktgen, 1928.
PARES. *Sulla diagnosi radiologica della sifilide gastrica*. Journ. Belge de Rad., 1926, 111.
PERUSSIA. *La diagnosi radiologica del carcinoma gastrico*. Policl., vol. XVIII, 1911.
PERUSSIA e MARKOWIC. *Il tempo di svuotamento dello stomaco nelle posizioni laterali del corpo e la sua importanza diagnostica e terapeutica*. Pavia, Libreria Editrice Succ. Maretti.
SCHLIFFER. *Die Syphilitischen Magenerkrankungen im Röntgenbilde*. Arch. f. Verdauungs., ecc., XLVII, pag. 246, 1930.
SCHWARZ. Forts. a. d. Geb. di Röntg., XXXVII, n. 3.
ID. *Scirrus totalis*. Die Röntgenuntersuchung der Verdauungsorgan.
TALIA. *Linite plastica*. Rad. Mod., 1928

III.

ISTITUTO DI RADIOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. BUSI.

I diverticoli dello stomaco.

(Diagnosi radiologica differenziale)

Dott. PIETRO OTTONELLO, assistente.

I diverticoli dello stomaco propriamente detti, oltre che per la rarità, hanno un'importanza notevole dal punto di vista radiologico, sopratutto per il significato che si deve attribuire a un'immagine diverticolare della parete gastrica.

Come tutti i diverticoli (duodeno, esofago, colon, vescica urinaria, ecc.) anche quelli gastrici consistono in una estroflessione, in una dilatazione circoscritta della parete gastrica che conserva di solito tutti i suoi strati (mucosa, muscolare, sierosa).

La sede tipica di elezione dei diverticoli gastrici cosidetti congeniti è la regione che sta immediatamente al disotto del cardias, fra la piccola curvatura e la parete posteriore dello stomaco. Sono molto rari in altre sedi, come ad es. la grande curvatura.

La forma ordinaria dei diverticoli gastrici è quella rotonda od ovalare, di dimensioni variabili da una piccola nocciuola a una noce, con un livello di bario sormontato da gas se visti a paziente in posizione verticale. Sono uniti alla grande cavità mediante un canale più o meno ampio.

Dal punto di vista della patogenesi, i diverticoli gastrici si distinguono in organici e funzionali.

I primi rappresentano una formazione anatomica, stabile, persistente; i secondi riflettono delle condizioni transitorie, e possono scomparire al cessare della causa che li produce.

I diverticoli organici furono alla lor volta divisi in congeniti e acquisiti.

Ai congeniti appartengono quei diverticoli già esistenti alla nascita, o quelli che si sono sviluppati sulla base di una speciale predisposizione congenita della parete gastrica. A sostegno di quest'ipotesi si è invocato il rinvenimento, in molti diverticoli del tipo congenito, di isole di tessuto pancreatico. Questo fatto anzi portò Nauwerk (1) ad affermare che si tratta di un fenomeno atavico che si sviluppa sulla base di un tessuto pancreatico aberrante.

Alla luce delle nuove ricerche, la denominazione di diverticoli congeniti deve essere intesa nel senso che i diverticoli si sono formati in seguito ad una predisposizione congenita di quella tale regione gastrica. Infatti Sternberg (2) afferma che i diverticoli gastrici nei bambini sono quasi sconosciuti, e di tale parere è anche Bàrsony.

Fleischner (3) sostiene che l'esistenza dei diverticoli in prossimità del cardias non può venire spiegata col tessuto pancreatico aberrante, ma pensa che questi diverticoli siano analoghi a quelli da pulsione dell'esofago. Nella regione ipocardiaca la muscolatura longitudinale che discende dall'esofago si divide biforcandosi in due direzioni: verso la grande e verso la piccola curvatura gastrica. Lo strato muscolare circolare che forma regolarmente la parete gastrica sotto quello longitudinale, si trova in questo tratto libero, non ricoperto dallo strato longitudinale. Questo rappresenta quindi un *locus minoris resistentiae.*

D'altra parte questo tratto è sottoposto ad insulti meccanici di varia specie: anzitutto subisce gli urti dei liquidi che scendono veloci lungo l'esofago; in secondo luogo, tutte le volte che entro la cavità gastrica esiste una forte pressione (spasmi temporanei del piloro da cause intrinseche o estrinseche: ulcera duodenale, colecistite, appendicite, ecc.), questa pressione si farà risentire su tutti i punti della cavità, e quindi i punti più deboli, come la regione ipocardiale, saranno i primi a cedere, a sfiancarsi.

Concludendo, la distinzione dei diverticoli veri dello stomaco in congeniti e acquisiti, è piuttosto artificiale, potendosi ammettere che tutti i

---

(1) NAUWERK. Cit. da KOPPENSTEIN. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgstrhl., Bd. XXXVIII, H. 5, 1928.

(2) STERNBERG. Cit. da KOPPENSTEIN.

(3) FLEISCHNER. Cit. da KOPPENSTEIN.

diverticoli (s'intende della regione ipocardiale) partecipano del fattore congenito e del fattore acquisito; cioè che il diverticolo si forma quando vi sia una debolezza congenita di quella regione unita a dei ripetuti stimoli meccanici.

Tali estroflessioni costituiscono dei diverticoli da pulsione, analogamente a quelli da pulsione dell'esofago.

Per i diverticoli gastrici in altre sedi (grande curvatura, regione pilorica, ecc.) in generale è da considerare la trazione dall'esterno per aderenze, essendo la grande curvatura per se stessa poco disposta a lasciarsi sfiancare da una eventuale esagerata pressione intracavitaria; secondo Bàrsony (4) infatti la grande curvatura è la sede degli spasmi, mentre la piccola curvatura è la sede degli sfiancamenti.

Quanto ai diverticoli funzionali, la questione è dibattuta. Casi di diverticoli gastrici funzionali furono descritti da De Quervain, Schlesinger, Goldhammer, Zehbe, Stierlin. Secondo De Quervain tali diverticoli possono essere dovuti a una paresi circoscritta della parete gastrica eventualmente prodotta da una vecchia ulcera che abbia causato l'infiammazione di un ramo del vago. Schlesinger spiega i suoi casi con uno spasmo tangenziale prodotto da un'ulcera duodenale: una parte circoscritta dello stomaco viene divisa dal resto della cavità.

Akerlund (5) al contrario nega l'esistenza dei diverticoli funzionali, e ritiene come errori le osservazioni radiologiche descritte sotto tale denominazione.

Lasciando da parte i diverticoli da trazione, vogliamo occuparci soltanto dei diverticoli ipocardiali, specie riguardo alla diagnosi differenziale dal punto di vista radiologico.

I casi di diverticoli veri gastrici descritti nella letteratura sono piuttosto rari. In Italia ne furono descritti da Perussia (6), Bordoni (7), Santoro (8).

Il diverticolo classico ipocardiale si manifesta radiologicamente come un'ombra ovalare situata immediatamente sotto il cardias, dal lato della piccola curvatura o nella parete postero-mediale dello stomaco a contorni netti, unita allo stomaco da un canale più o meno sottile.

Generalmente il diverticolo si riempie subito ai primi sorsi di liquido opaco, e spicca in mezzo alla chiarezza della bolla gassosa dello stomaco. In genere nelle osservazioni nella stazione eretta (che dà i migliori risultati) il liquido opaco si dispone con livello orizzontale, ed è sormontato da una bolla di gas.

Il più delle volte il diverticolo contiene ancora del bario mentre lo stomaco è già vuoto; la persistenza più o meno lunga del bario dipende dai rapporti di comunicazione del diverticolo con lo stomaco.

---

(4) Bàrsony. Arch. f. Verd. Krankht., Bd. XLIII, marzo 1928, pag. 56.
(5) Akerlund. Fort. a. d. Geb. d. Röntgstrhl., Bd. XXVI, S. 327.
(6) Perussia. Riforma Medica, 1924, n. 21.
(7) Bordoni. VIII Riunione Radiologi Toscani, 1926. Rif. in Radiol. Med., 1926, n. 8
(8) Santoro. Riv. di Radiol. e Fisica Medica, 1930, vol. II, n. 7.

Come avviene per il pasto opaco, il diverticolo può fare stasi di alimenti; in tale evenienza può capitare che non si riempia subito ai primi sorsi di liquido opaco, ma più tardi, quando, variando opportunamente il decubito del paziente, si favorisca la fuoruscita degli alimenti e il nuovo riempimento con liquido opaco.

Quanto alla mobilità passiva, conosciuta come segno diagnostico importante, non ci si può affidare, poichè il diverticolo ipocardiale non è accessibile alla palpazione; e questo vale anche per la dolorabilità alla pressione.

Talvolta le pareti del diverticolo sono sede di movimenti peristaltici, essendo conservato lo strato muscolare (fenomeno di Freud); anzi questo fenomeno, come vedremo, ha una grande importanza per la diagnosi differenziale.

Il rinvenimento di una immagine diverticolare gastrica a sede ipocardiale e rispondente alle caratteristiche del classico diverticolo vero dello stomaco comporta tuttavia varie diagnosi differenziali prima che si possa attribuire in modo certo a un diverticolo vero della parete gastrica.

La diagnosi differenziale radiologica tra un diverticolo vero, organico dello stomaco, e un pseudo-diverticolo o diverticolo funzionale può essere impossibile dal lato puramente morfologico. Entrambe queste formazioni possono infatti avere lo stesso aspetto, la stessa sede, la stessa forma, lo stesso volume e infine possono essere ambedue percorse da onde peristaltiche. L'unico dato importante è la persistenza dell'ombra diverticolare riempita di pasto opaco.

Se si tratta cioè di diverticolo vero, in genere questo permane riempito per diverse ore dopo il completo svuotamento dello stomaco; mentre il diverticolo falso, che evidentemente deve la sua esistenza a speciali condizioni addominali extra- o intragastriche, ma comunque passeggere e variabili da un momento all'altro (intenso meteorismo intestinale, spasmi segmentari dello stomaco, ecc.) è soggetto a svuotarsi e a scomparire completamente anche prima che lo stomaco si sia svuotato.

La diagnosi differenziale con una nicchia da ulcera, facile nella maggior parte dei casi principalmente per la sede, può diventare straordinariamente difficile e talvolta anche impossibile nei casi rari, ma non eccezionali, di ulcera a sede alta.

Entrambe queste immagini (nicchia e diverticolo) possono infatti avere la stessa forma, lo stesso volume, la stessa sede: possono fare stasi di pasto opaco per parecchie ore; in posizione eretta possono presentare il caratteristico livello sormontato da una bolla di gas.

L'interpretazione sarà in favore della nicchia da ulcera se esiste una storia di dolori a tipo gastrico accompagnati dagli altri sintomi di una forma ulcerativa dello stomaco (iperacidità, ematemesi, ecc.), mentre si penserà a un diverticolo nei casi di anamnesi negativa per quanto riguarda lo stomaco, e a maggior ragione in quelli nei quali il rinvenimento di una simile immagine costituisca una sorpresa radiologica.

Un altro dato importante è fornito dal cambiamento di forma dell'immagine nelle diverse osservazioni (espressione di movimenti peristaltici della parete), che nel diverticolo sono possibili essendo per lo più conservato lo strato muscolare, mentre nell'ulcera, che necessariamente in questi casi deve essere intramurale o penetrante, o comunque crateriforme, non possono verificarsi, essendo distrutto lo strato muscolare.

Un altro dato differenziale è fornito dallo studio del comportamento delle pliche della mucosa, che nel diverticolo sono conservate, mentre nel caso della nicchia da ulcera non sono più visibili per la distruzione della mucosa stessa. Berg (9) riporta un caso di diverticolo gastrico ipocardiale in cui è visibile l'irradiarsi delle pliche gastriche verso il collo del diverticolo. Nei casi di Beutel e Mahler (10) le pliche si avanzano sino nel sacco diverticolare. Esse erano piccole per una notevole atrofia della mucosa, e decorrevano parallele all'asse longitudinale della sacca. Questi AA. raccomandano di aumentare artificialmente il contenuto d'aria nello stomaco per mettere meglio in evidenza le pliche. Il pasto insufflato di Vallebona avrebbe in questi casi un'ottima indicazione.

Lo studio della peristalsi all'altezza dell'immagine diverticolare non ha molto valore perchè sappiamo che nella regione cardiale e ipocardiale questa in genere è poco evidente e non si fa ben manifesta che più in basso.

Un altro dato di grande importanza è fornito invece dal comportamento del dinamismo gastrico, e cioè dalla eventuale presenza di spasmi e dallo studio del suo tempo di svuotamento.

E' evidente che se si tratta di un diverticolo, lo stomaco non riceve alcuno stimolo e perciò non reagisce, e si comporta come uno stomaco normale: non presenterà spasmi, la peristalsi sarà regolare e simmetrica, lo svuotamento procederà normalmente e si compirà entro i limiti fisiologici.

Nel caso dell'ulcera, al contrario, lo stomaco si trova in uno stato di continua eccitazione, che si intensifica ad ogni ingestione di alimenti e si rende manifesta con quadri anomali.

Ad es. nel caso IV dove esisteva una nicchia da ulcera della porzione cardiaca vi era una contrazione spastica dei due terzi inferiori dello stomaco. In altri casi di ulcera alta lo spasmo è segmentario, circolare, con formazione di una clessidra, o con quella di uno stomaco a cascata.

Per ciò che riguarda il tratto della parete gastrica in prossimità dell'ombra diverticolare, è evidente che questa, nel caso del diverticolo, si presenterà normale, mentre nel caso di una nicchia da ulcera può essere in preda ad una infiammazione reattiva, dando origine così a dei quadri di perigastrite che, per il connettivo che si sviluppa, produce un raccorciamento di un tratto più o meno esteso della parete gastrica.

Per differenziare un diverticolo da una perdita di sostanza crateriforme sviluppatasi in un neoplasma gastrico, possono valere l'assenza delle pli-

---

(9) H. H. Berg. *Röntgenuntersch. am Innenrelief des Verdauungskanals*. G. Thieme, Leipzig, 1930, p. 95.

(10) Beutel e Mahler. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgstrhl., Bd. 41, H. 4, 1930.

che, la fissità dell'immagine, la mancanza della peristalsi e la presenza di un difetto di riempimento in quella regione. I dati anamnestici e clinici potranno aiutare a risolvere il quesito, anche nei casi più difficili.

Caso I (11). (*Diverticolo vero*). — M. O., di anni 65. È stato sempre bene. Da circa un mese avverte dolori più o meno continui all'epigastrio, che si esacerbano subito ai primi ingesti. Ha ripugnanza agli alimenti. È molto deperito. Non ha vomito, nè melena. Alvo stitico. Obiettivamente non si rileva nulla di notevole. La radioscopia dell'addome a digiuno fa rilevare tutto il colon disteso da abbondante quantità di gas.

Al primo bicchiere di pasto opaco liquido al latte e al bario si disegna lo stomaco e immediatamente tutto il duodeno e le prime anse del digiuno.

Lo stomaco è piccolo, quasi orizzontale, ridotto nella sua metà distale a un canale ristretto, che ha un calibro uguale a quello del duodeno.

La regione cardiaca è di grandezza normale; nel tratto che sta immediatamente sotto il cardias e dal lato della piccola curvatura si nota un'ombra ovalare (fig. 1),

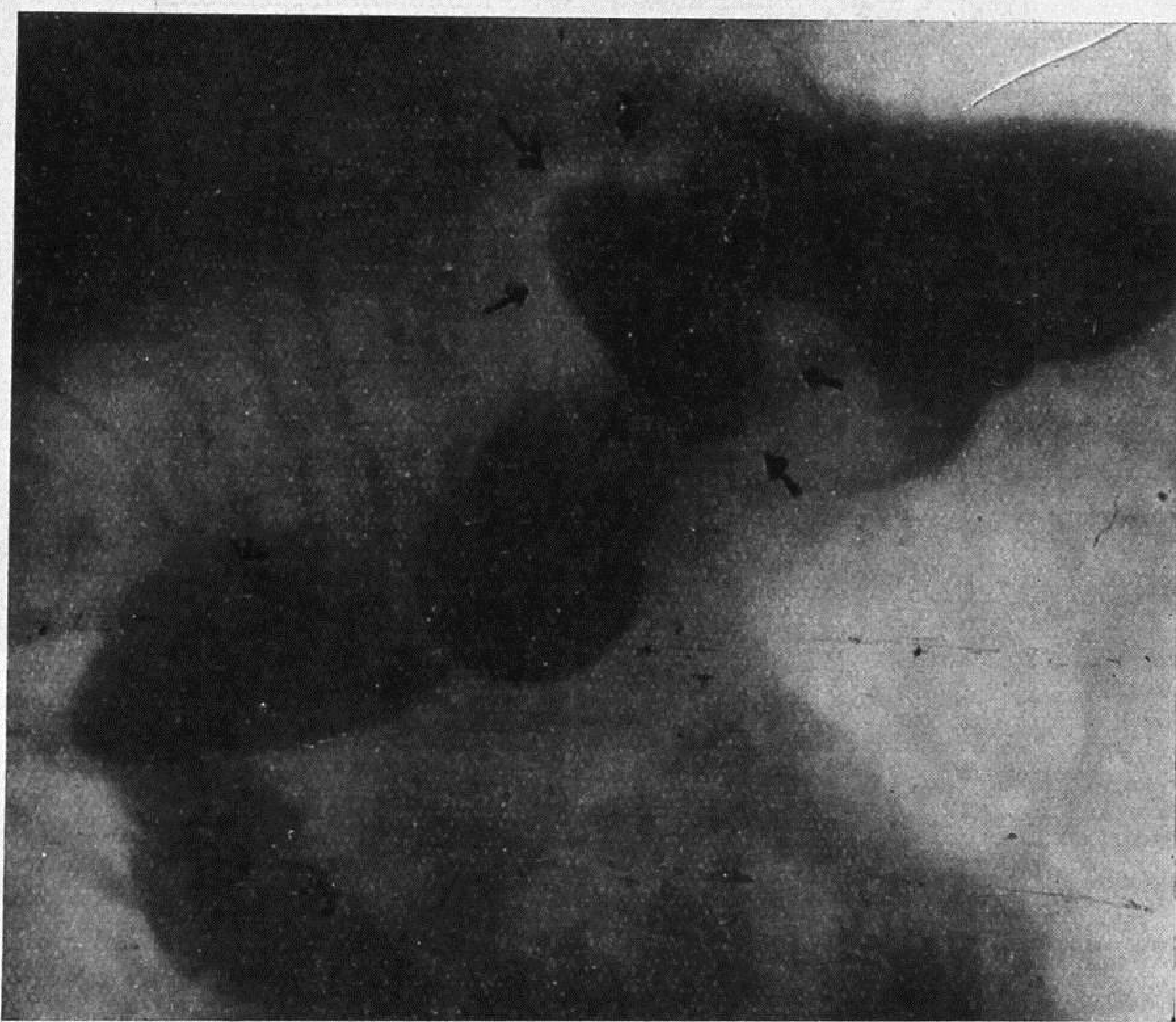


Fig. 1.

unita allo stomaco mediante un largo canale, della grandezza di circa un uovo di piccione, a contorni netti, che rimane riempita, di volume un po' ridotto, a svuotamento completo dello stomaco (fig. 2).

I dati clinici, la forma e l'aspetto dello stomaco, l'assenza della peristalsi, lo svuotamento rapidissimo, l'insufficienza del piloro portano alla diagnosi di scirro gastrico.

L'ombra ovalare descritta nella regione ipocardiale corrisponde a un diverticolo.

Infatti la sede, la forma, la grandezza, i contorni netti, la ritenzione di bario per parecchie ore, corrispondono ai caratteri dei diverticoli organici ricordati. Vediamo ora di interpretarne il meccanismo di formazione.

Che si tratti di una biloculazione dovuta a compressione da parte del colon disteso da gas, come accade in genere per lo stomaco a cascata, può essere verosimile in un primo tempo, stando con la fig. 1, in cui si vede chiaramente che in quella regione il colon comprime lo stomaco in modo tale da causare quasi un difetto di riempimento.

(11) I casi I, III, V, appartengono all'Archivio privato del prof. A. Busi, che me ne ha cortesemente concesso l'illustrazione.

Ma questa spiegazione non può sussistere se osserviamo la fig. 2, eseguita in posizione verticale, nella quale, pure persistendo riempita l'immagine diverticolare, si nota chiaramente che il colon, ancora disteso da gas, si è dislocato in basso, e quindi non strozza più la comunicazione tra la sacca diverticolare e la cavità gastrica.

Probabilmente dunque si tratta di un diverticolo vero. Ammesso che esista una debolezza congenita di questo tratto della parete gastrica, secondo l'ipotesi di Fleischner, gli alimenti, precipitando nello stomaco e trovando un ostacolo, sia pure momentaneo, alla loro progressione, o perchè lo stomaco sia compresso dal colon trasverso disteso da gas, o perchè per un'altra causa qualunque esista una forte pressione endogastrica, questa si ripercuoterà in modo precipuo nel tratto più debole. A lungo andare, e per insulti meccanici continuati, la parete si sfianca e ne consegue la formazione del diverticolo tipico da pulsione. L'ipotesi che si tratti viceversa di una grossa



FIG. 2.

nicchia da ulcera, si può escludere non tanto in base alla sede, che è rarissima per un'ulcera di grandi dimensioni, ma sopratutto per la presenza di contrazioni della parete diverticolare. Paragonando tra loro le figure 1 e 2 si osservano infatti delle notedogastrica, questa si ripercuoterà in modo precipuo nel tratto più debole. A lungo anvoli differenze nei contorni. Specie nella fig. 2 si notano due lievi insenature che corrispondono a contrazioni della parete muscolare, fenomeno che non avviene nell'ulcera perchè la muscolare manca.

CASO II (12). — Si tratta di una donna portatrice di un diverticolo vero ipocardiale diagnosticato radiologicamente e confermato all'atto operativo.

La fig. 3 ne riproduce l'immagine classica: ombra ovalare situata nella regione ipocardiale dal lato della piccola curvatura, della grandezza di una piccola noce, contenente tre strati: in basso il bario, in mezzo il liquido acquoso, in alto una bolla di gas; contorni netti.

Tale formazione permane riempita anche a svuotamento completo dello stomaco (fig. 4) e si mette di nuovo in evidenza con esami radiologici successivi a diversa distanza di tempo.

E' da notare nelle figure 3 e 4 che il fondo dell'ombra diverticolare non è regolarmente uniforme, ma presenta una piccola insenatura più evidente nella fig. 4 dovuta verosimilmente a un tentativo di contrazione della parete muscolare.

---

(12) Comunicato dal dott. G. VITA all'Accademia di Scienze Mediche di Palermo.

Questi due casi rappresentano due esempi di diverticoli dello stomaco, con i caratteri dei diverticoli organici.

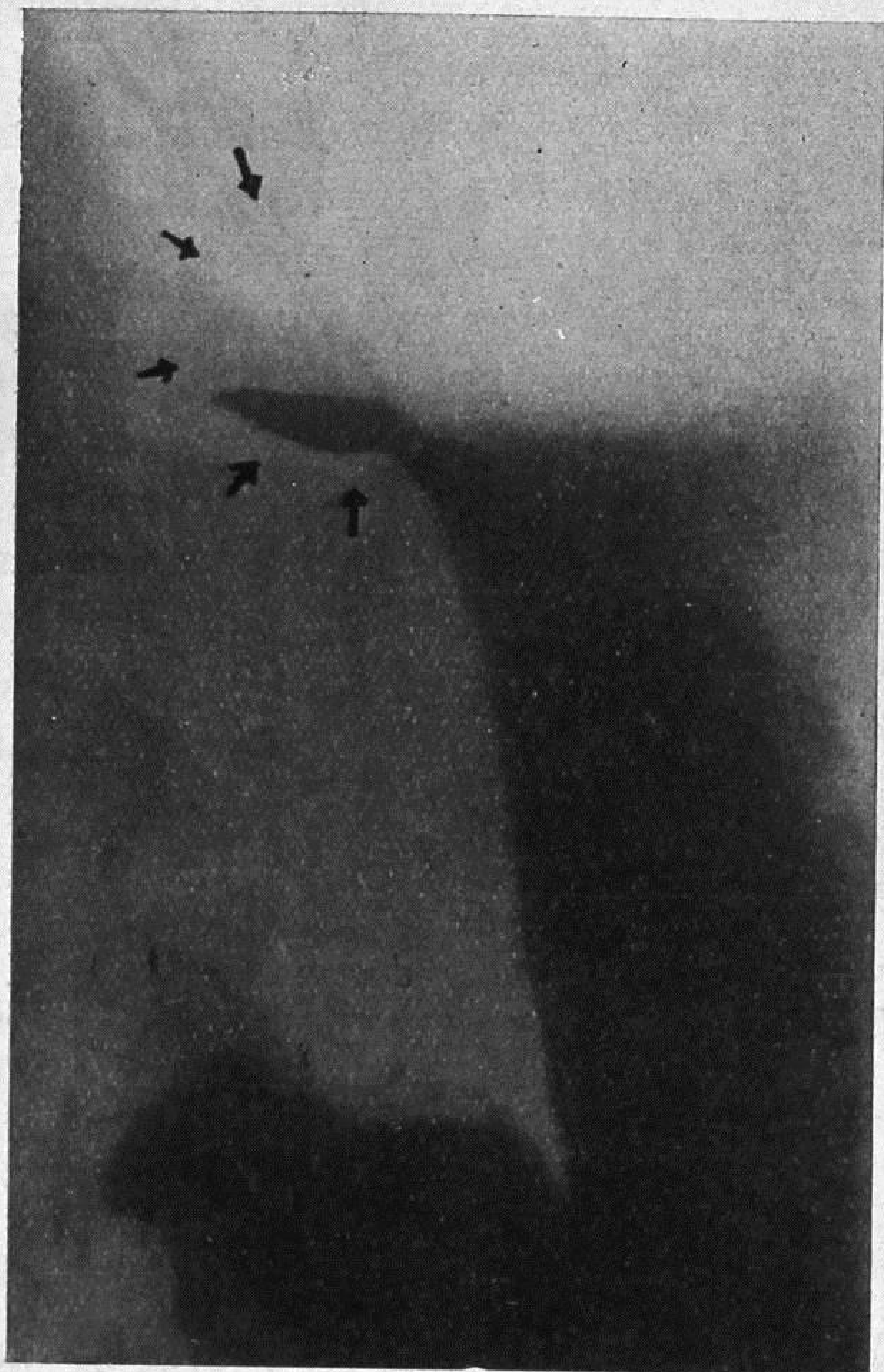


FIG. 3.

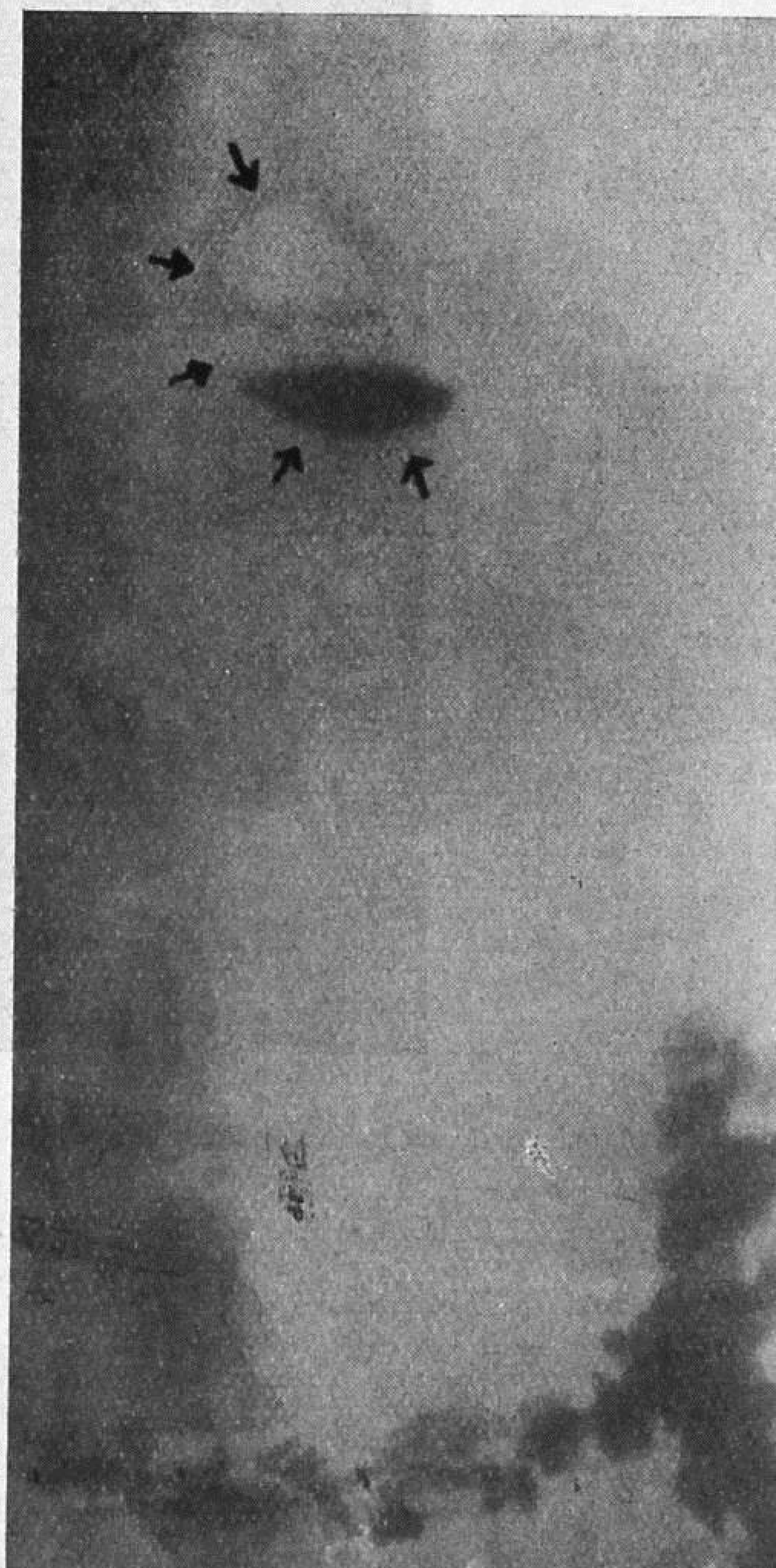


FIG. 4.

Il caso seguente corrisponde invece a un pseudodiverticolo, o diverticolo funzionale, uno di quei casi ancora discussi e non ammessi da tutti.

CASO III. — A. P., donna di media età. Operata in 3ª-4ª giornata circa un mese fa per occlusione con peritonite. L'occlusione era costituita da una briglia lunga circa cm. 2 che comprimeva l'ileo poco prima del suo tratto terminale, tesa tra intestino e annesso destro. Una briglia molto più lunga era tesa tra intestino e utero, ma non occludente.

Ebbe sintomi peritoneali per circa 15 giorni, poi si stabilirono i seguenti disturbi:

1) peristalsi intestinale notevole, visibile;
2) crisi diarroiche;
3) meteorismo;
4) senso di nausea; da qualche giorno vomito.

Le feci contengono residui indigeriti, non sangue.

All'esame obbiettivo si riscontra notevole meteorismo addominale; suono fortemente timpanico su tutto l'addome. Non guazzamento gastrico. La radioscopia dell'addome a digiuno fa rilevare una notevole trasparenza in tutto l'addome prodotta da una grande quantità di gas che distende l'intestino tenue.

Somministrato il pasto opaco, si disegna la cavità gastrica di forma, grandezza e sede normale, la quale nella regione ipocardiale presenta una piccola extroflessione rotondeggiante, a limite superiore orizzontale, della grandezza di una piccola noce, a contorni netti e uniformi (fig. 5).

I caratteri dell'ombra descritta corrispondono a un diverticolo vero dello stomaco. Mancherebbe un solo dato per accertare la diagnosi, ed è precisamente la persistenza dell'ombra diverticolare anche a stomaco già vuoto.

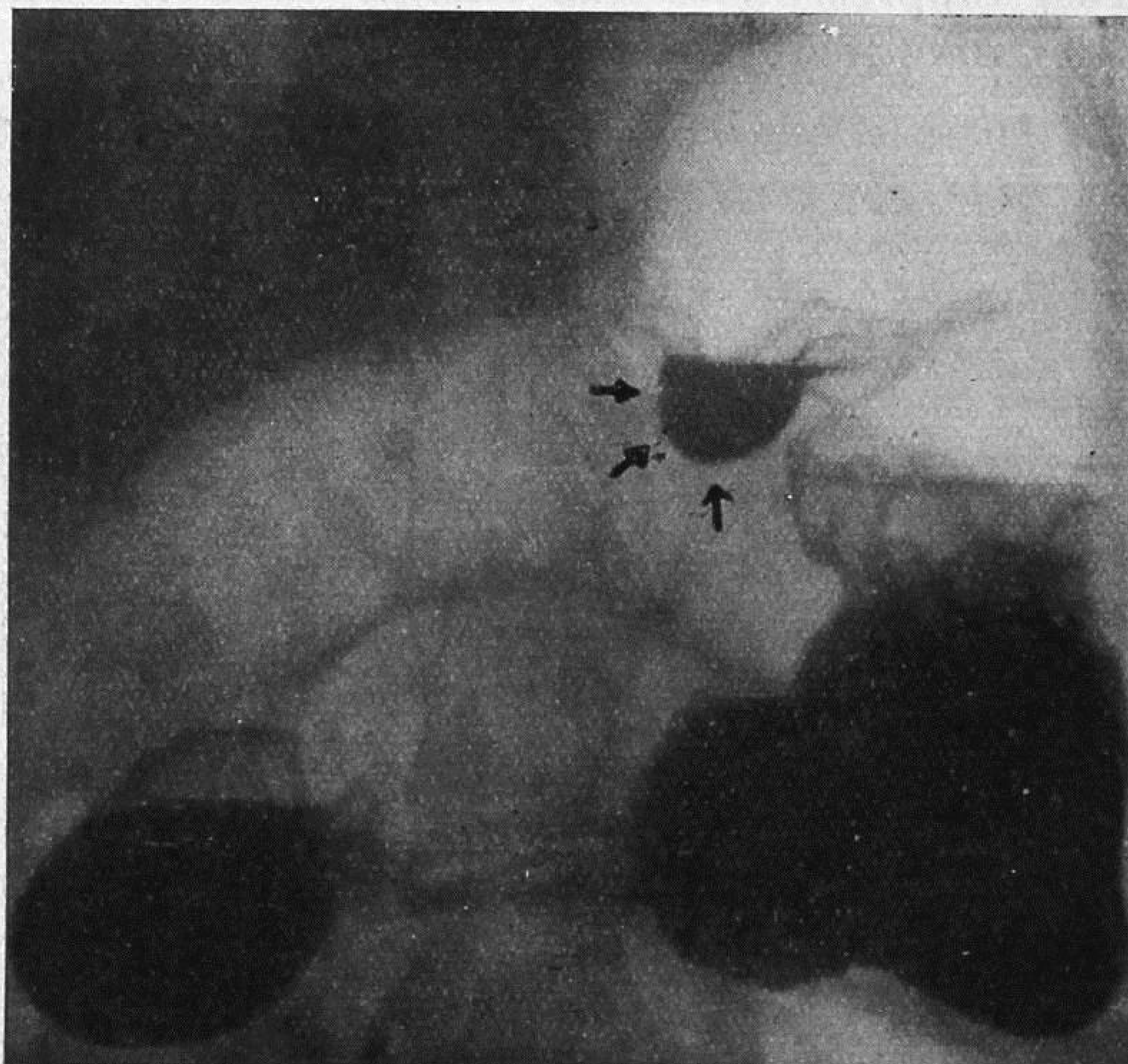


FIG. 5.

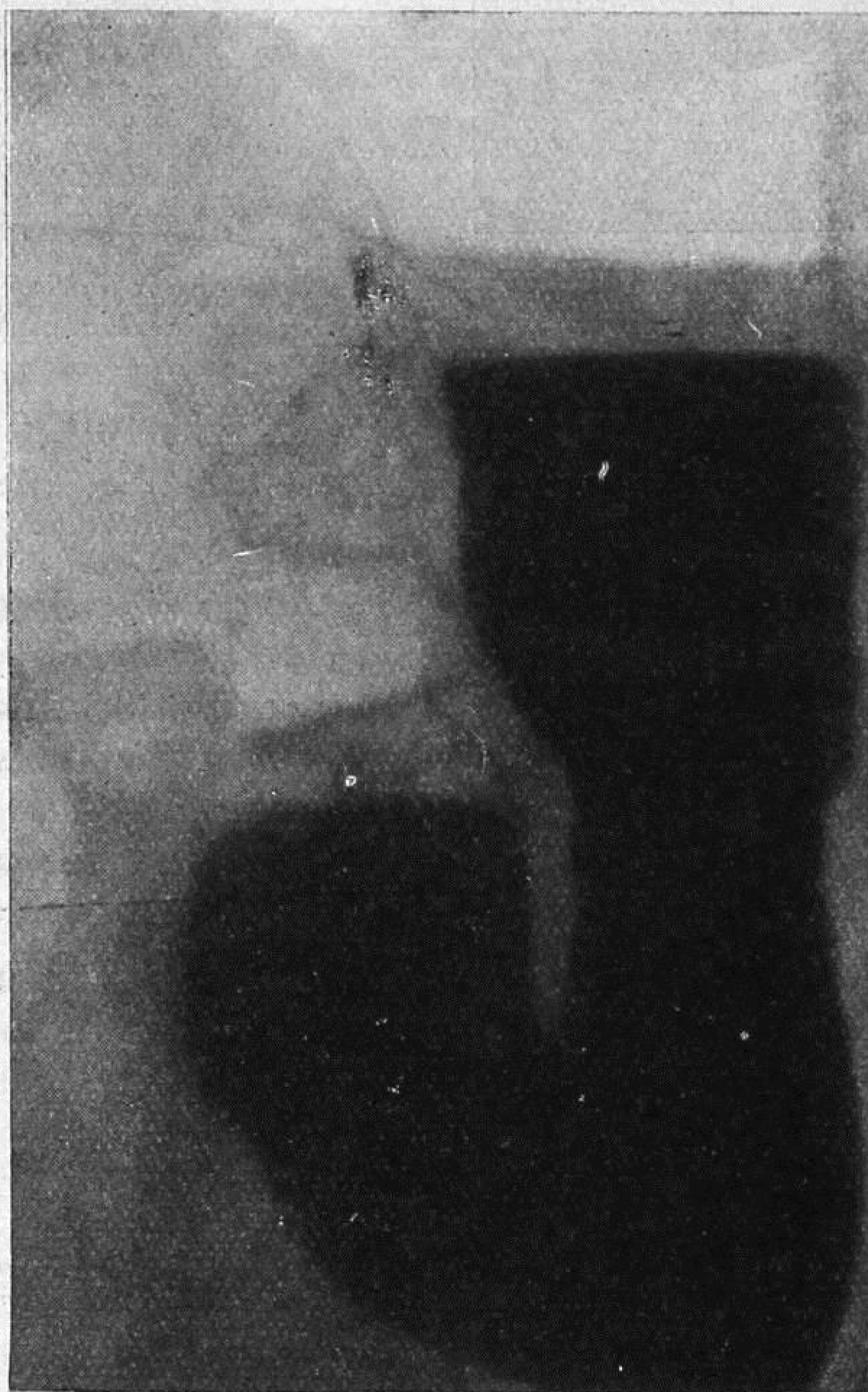


FIG. 6.

Proseguendo l'indagine si rileva infatti (fig. 6) che l'ombra diverticolare è scomparsa dopo breve tempo; ciò significa che l'ombra descritta non era un diverticolo vero.

Questo caso dimostra in modo chiaro l'esistenza dei cosidetti pseudodiverticoli negati da alcuni AA.

Confrontando la fig. 3 con la fig. 5 vediamo che le due immagini sono perfettamente identiche per la sede, la forma, la grandezza; per l'uniformità e la nettezza dei contorni.

Il solo carattere che le distingue, ma che non è un carattere morfologico, è la persistenza della immagine. Nel primo caso di diverticolo organico l'immagine persiste, nel secondo caso di pseudodiverticolo l'immagine scompare.

Il confronto di questi due casi conferma ancora una volta la grande importanza del metodo nell'esplorazione radiologica, consistente nello studio completo, esauriente, di tutti i caratteri propri ad ogni aspetto anomalo, evitando conclusioni azzardate e talvolta erronee dipendenti da indagini affrettate.

Anche il caso seguente ha valore per la diagnosi differenziale.

Caso IV. — C. A., di anni 50, contabile.

È stato sempre bene. La malattia attuale ebbe inizio un anno fa con dolori lievi, ma che in breve divennero violenti, i quali si presentavano 3-4 ore dopo i pasti, alla regione epigastrica, con irradiazioni verso la regione sternale e posteriormente verso la scapola sinistra. Talvolta vomito. Non ematemesi nè melena. La palpazione nell'ipocondrio sinistro provoca dolore.

Con l'ingestione del pasto opaco liquido si disegna lo stampo dello stomaco che appare bilobato, con una parte espansa a scodella nella regione cardiaca mentre la parte distale è ristretta di calibro e raccorciata. Ha una disposizione fortemente obliqua dall'alto al basso e da sinistra a destra. Tale aspetto corrisponde a una speciale forma di stomaco a cascata (a coppa da champagne di Barret) (fig. 7).

A svuotamento gastrico iniziato si osserva, in posizione eretta, in corrispondenza della bolla gassosa, un'ombra ovalare delle dimensioni di un fagiuolo, a grande asse verticale, trasparente nei due terzi superiori, opaca nel terzo inferiore.

L'ombra descritta corrisponde a una formazione diverticolare; resta ora da stabilire se si tratti di una nicchia da ulcera o di un diverticolo.

Per quest'ultimo starebbero la sede e l'aspetto che corrispondono perfettamente a quanto abbiamo già detto, nonchè la persistenza dell'ombra mentre è già vuotata la porzione del viscere a questa corrispondente, dati che però corrispondono pure a una nicchia da ulcera.

Essendo in questo caso impossibile la differenziazione attraverso lo studio dell'immagine considerata a sè, dobbiamo ricorrere ad altri dati, quali l'anamnesi, la dolorabilità alla pressione, le modificazioni dello stomaco sia morfologiche, sia funzionali.

Per ciò che riguarda l'anamnesi, esiste una lunga storia di dolori a tipo gastrico, qualche volta eruttazioni acide e vomito.

Pur non essendo questi dati esclusivamente tipici per l'ulcera, potendo esistere anche in caso di diverticolo eventualmente infiammato, tuttavia acquistano valore uniti ad altre manifestazioni di lesione ulcerativa.

La palpazione in vicinanza dell'ombra diverticolare riesce dolentissima. La forma dello stomaco (stomaco a cascata a coppa da champagne) è l'espressione di uno spasmo di questo viscere che, data la sede dell'ulcera (in alto e posteriormente), assume questo speciale aspetto.

Busi (13) raccomanda che « davanti a simile forma gastrica non sufficientemente spiegata da altri fatti, bisognerà pensare sempre anche ad un'ulcera della parte cardiaca ».



Fig. 7.

Il complesso di tutti questi dati è sufficiente per affermare che si tratta di una nicchia da ulcera, per quanto non si possa escludere in modo assoluto la possibilità di un diverticolo infiammato o eventualmente anche ulcerato. E' evidente che in simili casi la diagnosi differenziale dal punto di vista radiologico è impossibile.

Caso V. — C. A., di anni 35.
Soffre da qualche anno di dolori epigastrici senza irradiazioni, circa 2-3 ore dopo il pasto, molto violenti, a volte con vomito, che seguitano per parecchie settimane e vengono intercalati da periodi di completo benessere.
Mai ematemesi nè melena.
L'esplorazione radiologica ha dimostato l'esistenza nello stomaco di due ombre diverticolari, della grossezza di una piccola nocciola, situate entrambe verso la parete posteriore, l'una in corrispondenza della regione ipocardiale, l'altra nella piccola curvatura (fig. 8).

(13) A. Busi. *L'esplorazione radiologica del tubo digerente.* STET, Ferrara 1928.

Di fronte a quest'ultima si osserva un'insenatura spastica della grande curvatura. Lo svuotamento dello stomaco si compie piuttosto rapidamente.

Con i dati suesposti possiamo riuscire a interpretare entrambe queste immagini, e precisamente la superiore attribuirla verosimilmente a un diverticolo, l'inferiore a una nicchia da ulcera.

La sede ipocardiale, la forma, la mancanza di fenomeni spastici o reattivi dello stomaco a quel livello, sono tutti elementi in favore di un diverticolo; mentre la sede nella piccola curvatura, lo spasmo controlaterale, l'anamnesi, sono dei dati in favore di una nicchia da ulcera.



FIG. 8.

Pur non potendosi escludere in modo certo che possa trattarsi di due ulcere, una a sede classica, l'altra a sede rara, tuttavia la prima interpretazione ha maggiori probabilità di essere la vera.

Quanto al meccanismo di formazione del diverticolo ipocardiale, evidentemente questo è secondario all'ulcera della piccola curvatura.

Il paz. soffre di disturbi gastrici già da qualche anno, il che significa che sin d'allora si è iniziata la formazione dell'ulcera e specialmente uno stato di eccitazione e di spasmo dello stomaco. Evidentemente questi spasmi ripetuti, provocando un aumento più o meno notevole della pressione intraventricolare, hanno disteso la parete, che nel punto di minore resistenza, e precisamente nella regione ipocardiale, si è sfiancata dando origine a un diverticolo.

RIASSUNTO.

Dopo aver ricordato e vagliato i caratteri radiologici dei diverticoli gastrici ipocardiali in rapporto all'interpretazione diagnostica, l'A. illustra alcuni casi di ombre diverticolari di tale regione, delle quali, in base ai dati suesposti, tre appartengono a diverticoli organici, una a un pseudo diverticolo, una a nicchia da ulcera.

IV.

Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Catania
Prof. Antonino Longo, direttore

Sulla diagnosi di Leishmaniosi interna infantile mediante culture dal sangue periferico e dal midollo osseo.

Nota preventiva del dott. F. Paradiso, aiuto.

Dopo tanta mèsse di ricerche, tante nuove reazioni proposte, vissute tutte più o meno, l'effimera vita di un giorno, la dimostrazione diretta dei cc. di Leishmann, resta allo stato attuale, l'unico dato che ci consenta con assoluta certezza, la diagnosi di Kala-Azar infantile.

La ricerca del parassita nel succo splenico costituisce certamente il metodo più sicuro, ottenendosi il 100 % di positività; la puntura della milza impossibile nel primo periodo della malattia, quando l'organo è appena o punto ingrandito, costituisce nel 2° e 3° periodo un intervento per quanto semplice, per altrettanto non assolutamente scevro di pericoli.

La tendenza alle emorragie sostenuta in questa malattia da un complesso di condizioni non perfettamene chiarite, ma tra le quali le alterazioni vasali (Visentini), il prolungamento del tempo di emorragia e di coagulazione (Longo), la piastrinopenia (Cannata) devono avere la loro grandissima importanza, associata alla irrequietezza e al pianto dei bambini, per cui non è difficile passare dalla minuscola ferita puntiforme dell'ago ad una più ampia ferita lineare della milza, donde il pericolo di una emorragia interna o per lo meno di uno shoch peritoneale, costituiscono inconvenienti tali da farci accingere a questa pratica con animo non perfettamente tranquillo.

La ricerca dei parassiti nel midollo osseo, ottenuto com'è pratica nella nostra Clinica, dall'epifisi superiore della tibia, secondo il noto metodo preconizzato dal Caronia, è stato certamente un progresso sensibilissimo tra i vari metodi diagnostici, ma d'altro canto se esso è assolutamente innocuo, offre un margine di negatività non indifferente, in rapporto come induce a credere Barberi, alla variabile attività del sistema reticolo-endoteliale, deputato ad esercitare la sua funzione fagocitaria di fronte al parassita, onde un reperto midollare negativo non fa escludere la malattia (Jemma).

Nel sangue periferico il parassita di Leishmann era stato frequentemente riscontrato oltre che nella Leishmaniosi canina (Novy, Giugni, ecc.), nel K. A. delle Indie e del Sudan, in una percentuale abbastanza elevata di casi.

Così Donovan nel 1905 in India ne aveva dimostrato la presenza nel 92 % dei malati; Patton nel 1907 riscontrò il parassita in circolo in 38 casi su 40 esaminati; lo stesso A. più tardi (1914) insisteva ancora sui vantaggi di tal metodo di ricerca, di pratica corrente all'Ospedale di Madras, portando

una statistica di 84 casi col 100 % di positività, e parecchi casi erano all'inizio della malattia.

Elders ottenne uguali reperti negli indigeni di Sumatra e Bonsfield nel Sudan. Anche nel Sudan Marshall (1911), che nell'infezione sperimentale delle scimmie aveva fatto la stessa constatazione, trovò il parassita nell'80 % dei casi di K. A. Ad Assam Mackie invece trovò percentuali sensibilmente più basse e variabili da un gruppo all'altro, così tra gli assamiti indigeni quasi tutti bambini, la positività del reperto oscillò tra 21-9.3 % dei casi, negli adulti invece, provenienti da diverse regioni dell'India, la percentuale si elevò al 64 %.

Risultati più modesti riporta Knowles che ha ottenuto risultati positivi solo nel 45 % dei casi. Più recentemente (1927) Shortt, Sribas Das, Chiranyi Lal, con l'esame del sangue periferico limitato solo alla linea di sangue con cui facevan terminare bruscamente lo striscio, trovarono il parassita 358 volte su 480 casi (78,7 %) di K. A. accertati con puntura splenica od epatica, con una media di 2-3 parassiti per striscio.

Ma come tutti questi AA. fan rilevare è necessario un esame lungo e paziente esteso talvolta a parecchi vetrini (fino a 20 come risulta dalla statistica del Patton), il che giustifica forse i risultati discordanti ottenuti da altri AA. Prashad in India infatti su 213 casi, solo in uno ebbe risultato positivo; Franco nel Portogallo mentre riferisce d'aver trovato un reperto positivo nel sangue periferico di un negro adulto, assai rare volte gli è stato dato di ottenerlo in tutti gli altri casi occorsigli. A Tunisi Nicolle e Comte che in cani e scimmie sperimentalmente infetti ebbero sempre risultato negativo, solo in un ammalato trovarono parassiti in circolo. Nè in preparati allestiti con soli globuli bianchi, ottenuti sia dal sangue, sia in una serie di ricerche in collaborazione con Cortese, dalla sierosità del vescicante, ebbe risultati confortanti.

Spetta al Cannata aver dimostrato (1913) anche per il K. A. infantile la presenza del parassita di Leishmann nel sangue periferico, portando così un altro dato a favore della identità dell'agente etiologico del K. A. indiano con la leishmaniosi mediterranea, in un'epoca in cui l'identità delle due forme morbose veniva ancora oppugnata in base alla presunta negatività del reperto parassitario nel sangue periferico della leishmaniosi nostrale.

Abate nella nostra Clinica, in ricerche intese allo stesso scopo, ne aveva tentato anche lui la dimostrazione nel sangue periferico servendosi sia del metodo della goccia spessa proposto dal Ross per la malaria, sia allestendo preparati col sedimento del sangue centrifugato previa distruzione dei cc. rr. con acqua distillata con o senza aggiunta d'acido acetico. Ma i risultati ottenuti non l'incoraggiarono a insistere nelle ricerche.

Dopo la dimostrazione datane nel 1913 in un caso osservato a Napoli in una bambina di due anni, malata da 40 giorni, Cannata ritorna ancora sull'argomento (1914) riportando i risultati ottenuti in altri 16 casi, nei quali fu possibile riscontrare il parassita in ben 15 casi (93,7 %); risultati questi che ebbero successivamente conferma dalle ricerche di Rutelli, di Vaglio, il quale ultimo A. sommando i reperti positivi ottenuti in altri 11 casi, a quelli di Cannata fa ascendere la media di positività al 96,2 %.

Giugni successivamente (1915) su 5 casi di K. A. infantile ottenne in 3 risultato positivo. Jakimoff più recentemente nel Turkestan su 23 casi tra

bambini ed adulti, ottenne un reperto positivo in 10 (43,47 %). Lo Presti Seminerio su 21 casi su cui riferì l'anno scorso, dice che la ricerca nel sangue periferico gli diede risultato positivo quasi costantemente.

Però nella nostra Clinica, alla Mazzone (1921) che si occupò diligentemente dell'argomento, non riuscì mai in 26 casi presi in esame, trovare parassiti nel sangue periferico; solo dopo iniezione d'adrenalina (1/4 a 1 mmgr.) per via sottocutanea, con l'intento di provocare la contrazione della muscolatura liscia dei vasi splenici ed una abbondante immissione in circolo di cellule parassitifere, riuscì a metterli in evidenza negli strisci allestiti dopo 1/2 ora dall'iniezione, solo in quattro casi.

Comunque però anche con le discordanze suddette sulla frequenza della positività del reperto, raggiunta la dimostrazione della presenza in circolo del parassita, per quanto come osservò la Mazzone, e lo stesso Jemma di poi, non sia possibile sfruttare la ricerca a scopo diagnostico che in casi eccezionali essendo quanto mai scarso il numero dei parassiti nel sangue periferico, se ne tentò da più parti la prova culturale.

Spetta al Giugni della Scuola del Gabbi, da un bambino di 21 mesi, osservato a Messina, malato da circa 2 mesi, avere ottenuto, primo in Italia, con semine dirette di sangue periferico privato del siero, lo sviluppo del parassita di Leishmann in NNN tra 12-14 giorni, molto più stentatamente con sangue intero.

Questo risultato positivo era il terzo allora riportato nella letteratura dopo quelli di Mayer e Verner, e di Wenyon ottenuti nella leishmaniosi degli adulti. Successivamente a Cannata ed a Caronia in ricerche sistematiche condotte, riusciva di potere isolare, da un bambino di 2 anni e mezzo, malato da dieci mesi, il parassita per semina diretta del sangue periferico su terreno Bordet-Geugou da loro modificato. Lo sviluppo iniziava al 10° giorno e si faceva abbondante al 25°. Jemma G. più tardi (1922) riferiva ancora un altro caso ad emocultura positiva sempre su Bordet-Geugou, occorso a Napoli e riguardante una bambina di quattro anni, malata da un anno.

Ma se la ricerca culturale, così come il reperto microscopico nel sangue periferico ha effettivamente un grande interesse per l'epidemiologia dell'infezione, confermando sempre più il sospetto (Cannata) di una trasmissione interumana a mezzo di qualche insetto ematofago, essa sarebbe però priva d'importanza diagnostica come inducevano a credere le ricerche di Cannata e Caronia e quelle successive del Giugni, che in un ulteriore lavoro, riferentesi a 3 nuovi asi, ebbe risultato negativo ad onta che in due la presenza dei parassiti fosse controllata sugli strisci del sangue periferico.

La ragione di questi insuccessi è stata variamente interpretata. Mentre Cannata e Caronia l'attribuiscono alla rarità dei parassiti circolanti, Giugni in un primo tempo ammise che fosse il siero di sangue dello stesso malato l'ostacolo alla riproduzione del parassita, ma ripudiando poi la prima ipotesi, pensò che fosse dovuto ad uno speciale atteggiamento biologico del germe, che solo in particolari condizioni entrerebbe in circolo con attitudine a moltiplicarsi.

Risultati più confortanti ottenne nel K. A. delle Indie il Row, a cui fu facile avere culture di leishmanie dal sangue periferico dopo 5-6 giorni, usando l'accorgimento di diluire le poche gocce di sangue prelevate dal polpastrello del dito, in 15-20 cmc. di soluzione clorosodica citratata, centrifugando e seminando indi il sedimento in terreno NNN o nel mezzo culturale da lui proposto, costituito da soluzione fisiologica ed emoglobina.

Cronwall e La Frenois dal sangue periferico solo in 2 casi su 7 ebbero risultati negativi, adottando il terreno NNN, e gli AA. pensano che l'uso delle culture a scopo diagnostico merita larga diffusione.

Ch. W. Saung e H. M. van Sant confermano questo fatto, servendosi anch'essi del terreno NNN portato a Ph. 7,8. Gli AA. prelevano 10 cmc. di sangue raccogliendolo in 50-70 cmc. di soluzione di Locke citratata, dopo aver centrifugato, decantato il liquido soprastante alle emazie e ricentrifugato quest'ultimo, seminavano il sedimento. Con questo metodo su 34 campioni di sangue provenienti da ammalati di K. A. non trattati e 40 d'ammalati trattati, ottennero il 90 % di risultati positivi nei casi trattati, mentre risultati negativi ottennero nei casi trattati. In base a queste ricerche che dimostrano come la cultura della leishmania possa ottenersi dal sangue periferico in una percentuale così alta di casi, così come dal succo splenico, preconizzano il metodo atto alla diagnosi, mentre ritengono da bandirsi la splenopuntura non scevra di pericoli.

Tale profonda divergenza di risultati e l'attualità del problema diagnostico del Kala-Azar che s'impone alla soluzione pratica quotidiana, mi hanno spinto a tentare la cultura delle leishmanie in un mezzo più degli altri capace di dare costanza di risultati.

Il terreno da me adottato è stato sostanzialmente quello semisolido proposto sin dal 1926 da Adler e Theodor e di cui gli AA. s'erano serviti in ricerche intese a stabilire i rapporti tra herpetomonas papatacei Adler e leishmania tropica; fu portata solo qualche lieve modificazione suggerita dagli AA. stessi, ospiti del nostro Istituto e che qui sentitamente ringrazio.

Ho fatto semine dirette lasciando cadere nei tubi qualche goccia del sangue del malato (1-3 gocce) prelevato per salasso dalle giugulari o dalle vene della piega del gomito. I terreni così seminati sono stati mantenuti in termostato a 22°.

Le mie ricerche sono state portate su 15 bambini tra 10 mesi e 2 anni e mezzo d'età, affetti tutti da Kala-Azar, i quali mai avevan subito trattamento specifico. Ho dovuto purtroppo eliminare due casi in cui dovè constatarsi un inquinamento accidentale in entrambi i tubi di cultura seminati.

L'epoca a cui potevasi far risalire presumibilmente l'insorgenza della malattia era:

in 2 casi a 15 gg. innanzi
» 6 » » 1 mese »
» 3 » » 2 mesi »
» 4 » » 4 » »

La ricerca dei parassiti nel midollo osseo aveva dato risultato positivo in tredici casi; negli altri due tale ricerca aveva dato risultato negativo ad onta che la puntura venisse ripetuta due volte in un caso, e perfino tre volte nel secondo.

La temperatura inquinale dei miei pazienti, rilevata al momento del salasso, oscillò nei diversi casi tra 36°,5-39°,5.

I risultati ottenuti sono stati oltremodo lusinghieri e ciò mi fa pensare che il metodo meriti una larga diffusione per la utilità che ne può derivare nella diagnosi della leshmaniosi interna infantile.

In tutti i casi indistintamente si è potuto infatti constatare lo sviluppo del parassita in un tempo vario tra 11-30 giorni.

Sulla superficie del mezzo si rendeva sempre più evidente una zona di 4 mm. circa, più intensamente opaca che faceva contrasto con il resto della colonna ematica sottostante più trasparente e più o meno intensamente emolitica.

E' appunto in questo strato superficiale che si sviluppano prevalentemente i parassiti nella loro forma flagellata e mobile, variamente aggruppati, isolati o disposti nella tipica configurazione a rosetta.

Lo sviluppo s'è potuto constatare anche nei terreni seminati con una sola goccia di sangue, se pure talvolta con lieve ritardo rispetto agli altri seminati con tre gocce. In questi ultimi si è ottenuto sviluppo:

11 giorni dopo la semina in 1 caso
14 » » » » » 4 casi
16 » » » » » 4 »
17 » » » » » 2 »
19 » » » » » 1 caso
22 » » » » » 1 »
26 » » » » » 1 »
30 » » » » » 1 »

Il che fa pensare che se la presenza in circolo del parassita è un fatto costante, la precocità dello sviluppo starà quasi certamente in rapporto con la carica parassitaria presentata dal sangue, la quale deve subire oscillazioni ampie da caso a caso, che non sembrano affatto in relazione nè con la curva termica, nè coi diversi periodi della malattia.

Che la presenza in circolo del parassita non sembra avere alcun rapporto con la temperatura, era stato affermato anche da Cornwall e La Frenois per il K. A. indiano, avendo i due AA. potuto ottenere culture positive dal sangue prelevato in periodi di apiressia. Anch'io posso confermare l'esattezza di questo rilievo in base ai risultati ottenuti in parecchi casi, tra i quali va ad ascriversi quello che segnò il tempo più breve di sviluppo (11 giorni)

E così pure dicasi per il periodo della malattia in cui viene eseguita l'emocultura. Ci sono nella mia casistica osservazioni riguardanti bambini (2 casi) malati d'appena due settimane, come poteva essere confermato oltre che dall'asserto dei parenti, dalle buone condizioni di nutrizione e di sanguificazione, e dal piccolo tumore splenico che debordava solo qualche dito dall'arco costale; e bambini in cui la malattia durava già da 4 mesi, e che erano al terzo periodo cachettico-splenomegalico. Il tempo necessario allo sviluppo non ha presentato differenze notevoli nei due gruppi: 13-16 giorni in media.

Le culture del midollo osseo, allestite contemporaneamente, e seguendo la stessa tecnica, hanno dato naturalmente risultati altrettanto positivi, che

anzi la comparsa dello sviluppo, com'era d'attendersi è stata sensibilmente anticipata rispetto alle culture ottenute dal sangue periferico. Nel massimo numero dei casi infatti si è potuto rilevare un reperto positivo dopo 7 giorni dalla semina di qualche goccia di succo midollare aspirato attraverso l'ago infisso per la puntura. In un caso si è dovuto aspettare il 9° giorno, in due il 16°; in un altro ancora il 21°; ma tutti indistintamente hanno dato luogo a sviluppo, anche i due casi in cui l'esame accurato dello striscio ottenuto da diverse punture aveva dato risultato costantemente negativo. In quei due casi si ebbe sviluppo rispettivamente al 9° e al 16° giorno.

La temperatura e il periodo della malattia non sembrano avere avuto anche in queste ricerche, influenza sull'epoca della comparsa dello sviluppo.

Per quanto lo scarso numero di ricerche eseguite e che continuo tutt'ora a sviluppare, non consentano che un giudizio circondato da riserve, la costanza dei risultati ottenuti fin'oggi rende raccomandabile il metodo culturale proposto, che è in grado da solo, se pure non immediatamente (11 giorni-1 mese per il sangue periferico, 7-21 giorni per il midollo), di accertare la diagnosi di Kala-Azar infantile, anche in un periodo precoce della malattia, se risultando negativa la ricerca dei parassiti di Leishmann nel midollo, si voglia evitare la puntura splenica, non assolutamente scevra di pericoli come s'è detto e non sempre di facile esecuzione nei primi stadi dell'infezione.

Catania, 6 luglio 1930.

RIASSUNTO.

L'A. ha tentato in quindici bambini affetti da K. A. la cultura dei parassiti di Leishmann dal sangue periferico e dal succo midollare sul terreno semisolido di Adler-Theodor, ottenendo risultati costantemente positivi (tra 11 giorni-1 mese per il sangue periferico; tra 7-21 giorni per il midollo).

La precocità dello sviluppo è indipendente dalla temperatura presentata dal paziente al momento delle semine e dallo stadio della malattia in cui esso viene a trovarsi.

Il metodo culturale merita larga applicazione per la diagnosi di sicurezza del K. A. infantile, specialmente nei casi in cui la ricerca microscopica nel midollo dà risultato negativo.

BIBLIOGRAFIA.

Longo. Rivista Clinica Pediatrica, 1911.
Visentini. Citato da Longo.
Cannata. Pediatria, 1913.
Barberi. Congresso Soc. It. Pediatria, 1927.
Jemma. Pediatria, 1923.
Donovan. Citato da Abate.
Patton. Indian Journ. of med. res., 1914.
Marshall. Journ. R. Army med. Corps, 1911.
Elders e Bonsfield. Citati da Abate.
Mackie. Ind. Journ. of med. res., 1915.
Knowles. Ibid., 1915.

Shortt, Sribas Das, Chiranyi Lal. Ibid., 1927.
Prashad. Citato da Abate.
Franco. Pathologica, 1922.
Nicolle, Comte e Cortese. Citati da Abate.
Cannata. Riforma Medica, 1913.
Id. Pediatria, 1914.
Id. Pathologica, 1914.
Abate. *Leishmaniosi interna infantile*. Catania, Di Mattei, 1916.
Rutelli. Riunione Soc. Patologia esotica, Messina, 1914.
Vaglio. La Pediatria, 1914.
Giugni. Pathologica, 1914-1915.
Id. Malaria e malattie paesi caldi, 1914.
Jakimoff. La Pediatria, 1923.
Lo Presti Seminerio. Ibid., 1929.
Mazzone. Ibid., 1921.
Mayer e Verner. Deut. med. Woch., 1914.
Wenyon. The Journ. of Tropic. Med. and Hyg., 1914.
Cannata e Caronia. Pathologica, 1914.
Jemma G. Ibid., 1922.
Row. Tropical Diseases Bullet., 1918.
Cronwal-La Frenois. Indian Journ. of Med. res., 1916.
Ch. W. Saung, H. M. van Sant. Journ. of exper. Med., 1923.
Adler-Theodor. Annals of Tropic. Medic. and Parasitologie, 1926.

V.

Prima Divisione Medica dell'Ospitale Civile di Treviso

Contributo alla febbre esantematica mediterranea.

Prof. dott. Giovanni Rubinato, medico primario.

Descritte dapprima nell'America del Nord e nel Giappone, da qualche anno si vanno osservando anche in Italia ed in Francia, in località diverse, ma più frequentemente nelle regioni prossime al Mediterraneo, delle febbri insorgenti nella stagione estiva, di breve durata, ed accompagnate da abbondante esantema della pelle, localizzato al torace, all'addome, agli arti, meno frequentemente diffuso anche alla faccia. E mentre questa forma morbosa compare per lo più in modo sporadico, a lunga distanza di tempo da un caso all'altro, altre volte acquista carattere nettamente epidemico per la stagione e per la località in cui prende sviluppo e per il numero dei colpiti, non dimostrando però mai carattere contagioso.

In alcuni Paesi queste febbri furono oggetto di accurate indagini, prestandosi con facilità a confusione con il tifo esantematico sia per i speciali caratteri della manifestazione cutanea, sia per il decorso piuttosto grave della malattia e per lo stato soporoso del paziente. In qualche caso e sul principio della loro apparizione per l'andamento assai mite della malattia, furono interpretate anche forme lievi di varicella o di tifo addominale, ma poi meglio delineandosi la forma morbosa, specialmente per il modo della insorgenza, per i caratteri della elevazione termica ed ancor più per la peculiare caratteristica delle manifestazioni dermiche, risultò più chiara la di-

stinzione nosografica e furono differentemente denominate a seconda dell'osservatore, ed a seconda della località dove si riscontrarono.

Il Brill, nel 1897, descrisse una forma, detta poi *Malattia di Brill*, che si manifesta nella stagione calda in individui al disopra del primo decennio, che si differenzia dal dermotifo per la sua grande benignità, per la nessuna contagiosità, per l'abituale assenza di pidocchi dal paziente e per il breve decorso. Anderson e Goldberger, inoculando in una scimmia sangue di un malato di questa forma, ottennero una febbre continua di dieci giorni, analoga a quella provocata colla inoculazione di sangue di individuo affetto da tifo esantematico; mentre poi la stessa scimmia inoculata di sangue preso da paziente affetto da malattia di Brill resisteva all'ulteriore inoculazione di sangue tifoso; le scimmie invece, che avevano contratto il tifo sperimentalmente, erano refrattarie alla inoculazione della malattia di Brill.

Nel 1910 Conor e Bruch descrivevano a Tunisi una malattia estiva, che si iniziava con brivido e febbre elevata e quasi contemporaneamente con una speciale eruzione diffondentesi per tutto il corpo, compreso il palmo delle mani e la pianta dei piedi, che durava una quindicina di giorni ed aveva un decorso benigno. L'inoculazione allo scimpanzè di sangue di individuo affetto da questa malattia, già precedentemente guarito di dermotifo sperimentale, dava febbre elevata e morte dell'animale, dopo dieci giorni dall'inoculazione. Conor e Bruch la chiamarono « *Febbre a bottoni di Tunisi* » per la speciale configurazione dell'esantema.

La « *Febbre esantematica delle Montagne Rocciose* » che ha il suo focolaio principale nella Bitter root Vallej, è malattia d'estate a decorso grave, con febbre elevata, esantema assai diffuso alla pelle con escare. La reazione di Weil-Felix è quasi sempre negativa (Kellj). Ricketts ha riscontrato che la scimmia affetta da dermotifo sperimentale non aveva acquisito immunità per la febbre delle Montagne Rocciose e che il siero di cavia infettata o di individuo convalescente di tifo non agglutina i microrganismi da lui isolati negli insetti, tolti da soggetti affetti dalla suddetta febbre; sembra che l'agente patogeno sia il Rickettesia Rickettsi e che venga trasmesso da un insetto: il Dermacentor Venustus.

Anche la « *Febbre fluviale del Giappone* » è malattia estiva, trasmessa da un acaro del gruppo Trombidium, caratterizzata clinicamente da un esantema formato da una macchia scura con alone rossastro, che impallidisce verso il centro, dove si forma un punto di necrosi, presumibilmente là dove è avvenuta la puntura dell'acaro, con infiltrazione del territorio gangliare corrispondente. Dopo una incubazione di 4-12 giorni, la febbre si eleva a 40°-41° con prostrazione di forze, delirio del paziente e con esantema assai diffuso alle varie parti del corpo ed anche alla mucosa della bocca. La mortalità è spesso elevata e può raggiungee il 40 %. L'agente non è noto, ed il virus si riscontra nel sangue del paziente, nel primo periodo della malattia (Nahajo); vi sono animali, come la cavia, che possono conservare il virus senza presentare manifestazioni morbose.

Il « *Pseudotifo di Dehli* » (Sumatra) descrittoci prima da Schupner, è stato poi da Walch e Kenkenscrijner identificato alla febbre fluviale del Giappone.

Bignami nel 1911 pubblicava quattro casi di « *Eritema essudativo grave* », nei quali, dopo un periodo prodromico di una settimana, si aveva febbre remittente, accompagnata da cefalea, da dolori muscolari, e da una eruzione cutanea sugli arti e sul tronco coi caratteri dell'eritema essudativo

polimorfo. La durata della malattia era di quattro settimane e, sebbene a decorso grave, con esito a guarigione.

« *Su di una speciale forma di febbre eruttiva* », nel 1920, il Carducci, nel territorio Romano, richiamava l'attenzione degli studiosi, febbre che si manifestava con elevazioni a tipo remittente e con una eruzione papulo-nodulare; dai parecchi casi, da lui diligentemente raccolti, risulta che la malattia ha durata di 15-18 giorni con esito in guarigione. Il Pecori, nel 1929, rendeva noti un centinaio di casi, osservati nello stesso territorio, con manifestazioni riferibili alla malattia di Brill, con reazione di Weil-Felix, da lui diligentemente ricercata e seguita a lungo, positiva.

Finalmente, dal 1924 in poi, troviamo che parecchi medici Francesi osservarono nella regione Marsigliese casi di una forma di malattia a carattere indeterminato, ma che successivamente poterono meglio precisare nei suoi sintomi, che raggrupparono con diversa denominazione in un quadro nosografico ben distinto. Secondo D. e J. Olmer, Boinet e Pieri il carattere precipuo della malattia è dovuto ad una febbre elevata, di non lunga durata, con una eruzione a tipo esantematico, con assenza assoluta di contagiosità e con decorso per lo più benigno. La malattia presenta molta somiglianza col tifo petecchiale, per cui fu anche chiamata da D. J. Olmer « *infezione tifoide con esantema* ». I casi furono notati più frequentemente a Marsiglia, come si disse, e nel territorio circostante, in quartieri e località differenti e fra loro distanti; raramente si constatò più di una persona malata nella stessa casa o fra membri della stessa famiglia; la malattia prende sviluppo egualmente fra i diversi ceti sociali. L'agente morboso è ancora sconosciuto; gli esami serologici furono costantemente negativi per il bacillo di Eberth, per il Proteus X^{19}, negativa anche la reazione di Wassermann. La febbre molto elevata sul principio cede dopo qualche giorno, mentre l'eruzione dura più a lungo ed è costituita da numerose e piccole papule, dapprima di color rosa, di poi violacee, raramente ecchimotiche, un po' sovraelevate, accanto a piccole escare della pelle, sparse sulle diverse regioni del corpo e precedute da un punto di follicolite con crosta, a cui Boinet dà molta importanza, perchè pensa trattarsi del punto di inoculazione della malattia. I malati accusano un senso di prostrazione generale e disturbi di varia entità, dovuti ad uno stato di forte irritabilità nervosa con manifestazioni talvolta meningee. La malattia, di solito, non dura più di venti giorni e termina colla guarigione.

Appare evidente da quanto andammo sopra brevemente riassumendo che questa varietà di quadri morbosi, descritti nelle varie località, presenta ciascuno sintomi affini al dermotifo; tale somiglianza però non impedì ai vari osservatori di differenziarli abbastanza nettamente da tale malattia e di ritenere la sindrome di natura diversa; soltanto D. e J. Olmer e Pecori pensano contrariamente: essi anzi mancando, dicono, di prove sperimentali decisive, partendo dalla sintomatologia clinica, si credono attualmente autorizzati di far entrare in un gruppo comune il tifo esantematico, la malattia di Brill, il tifo tropicale, la febbre esantematica Mediterranea ed altri quadri morbosi affini.

Vi è però una serie di argomenti di ordine biologico e clinico che fanno pensare altrimenti. Anzitutto valga il fatto che, mentre il tifo esantematico è eminentemente contagioso, il gruppo dianzi menzionato non presenta contagiosità, se si toglie l'eccezione di alcuni casi di malattia di Brill; egualmente dicasi per quanto si riferisce all'agglutinazione col Proteus X^{19} ed alle altre prove serologiche specifiche per il dermotifo ed assenti nel

gruppo, ad eccezione dei casi di Pecori. La più convincente fra queste si è che gli animali infettati e guariti di tifo e refrattari a questo, vengono nuovamente colpiti da malattia, se inoculati col sangue di malato dell'anzidetto gruppo morboso, fa eccezione, anche in questo caso, qualche malato di Brill. Il dermotifo, per quanto sieno variabili le sue manifestazioni cutanee, presenta sulla pelle, dapprima, delle roseole, che successivamente si trasformano in petecchie, ben diverse dalle papule nodulari con punto centrale di necrosi della sindrome in discussione, in cui inoltre manca la frequente desquamazione, che si osserva nel dermotifo, pur tralasciando di prendere in considerazione lo stato tifoso, l'erpes labialis, la linfocitosi, la stagione di sviluppo della malattia, comportantisi ben differentemente nei due processi.

Ed è appunto per poter portare un utile contributo alla diagnosi differenziale tra le anzidette forme morbose e per indirizzare utilmente i medici pratici nei casi dubbi a quelle ricerche, che si rendono oggi assolutamente necessarie per il sicuro apprezzamento di tutte queste forme non ancora ben precisate nella loro sintomatologia, che, dal punto di vista profilattico sociale, assumono speciale importanza, ci siamo decisi di rendere nota questa osservazione clinica, che, a nostro parere, presenta anche speciale interesse e per la sintomatologia nettamente meningea, e per l'esordio assai lungo, preceduto da speciali manifestazioni cutanee, alcune delle quali di molto probabile origine parassitaria.

Grespan Carlo, di anni 15, da Castagnole, contadino, nato da genitori sani: il padre morì di polmonite influenzale durante la guerra, la mamma è vivente e sana, non ha avuto aborti. Un fratello morì in tenera età di meningite.

Il paziente non soffrì prima d'ora di alcuna malattia, non ebbe sofferenze nè alla gola, nè all'orecchio, nè al naso, non ebbe malattie della pelle. Abitò sempre a Castagnole in casa sana. Nell'estate scorsa, la madre ci racconta di aver comperato per il figlio delle maglie di cotone da un venditore ambulante, che veniva da un paese lontano (non ne ricorda il nome) sporco ed affamato. Dopo qualche giorno, senza lavarle, le fece indossare al figlio, che sul principio non fece caso, ma dopo qualche settimana cominciò ad avvertire un senso di forte prurito per la pelle e s'avvide che contemporaneamente andavano spuntando sulla pelle del torace, dell'addome e degli arti, dapprima, delle macchiette rossastre, di poi delle bollicine con un punto scuro nel mezzo; mentre andava notando un certo malessere generale, qualche giorno più, qualche altro meno accentuato.

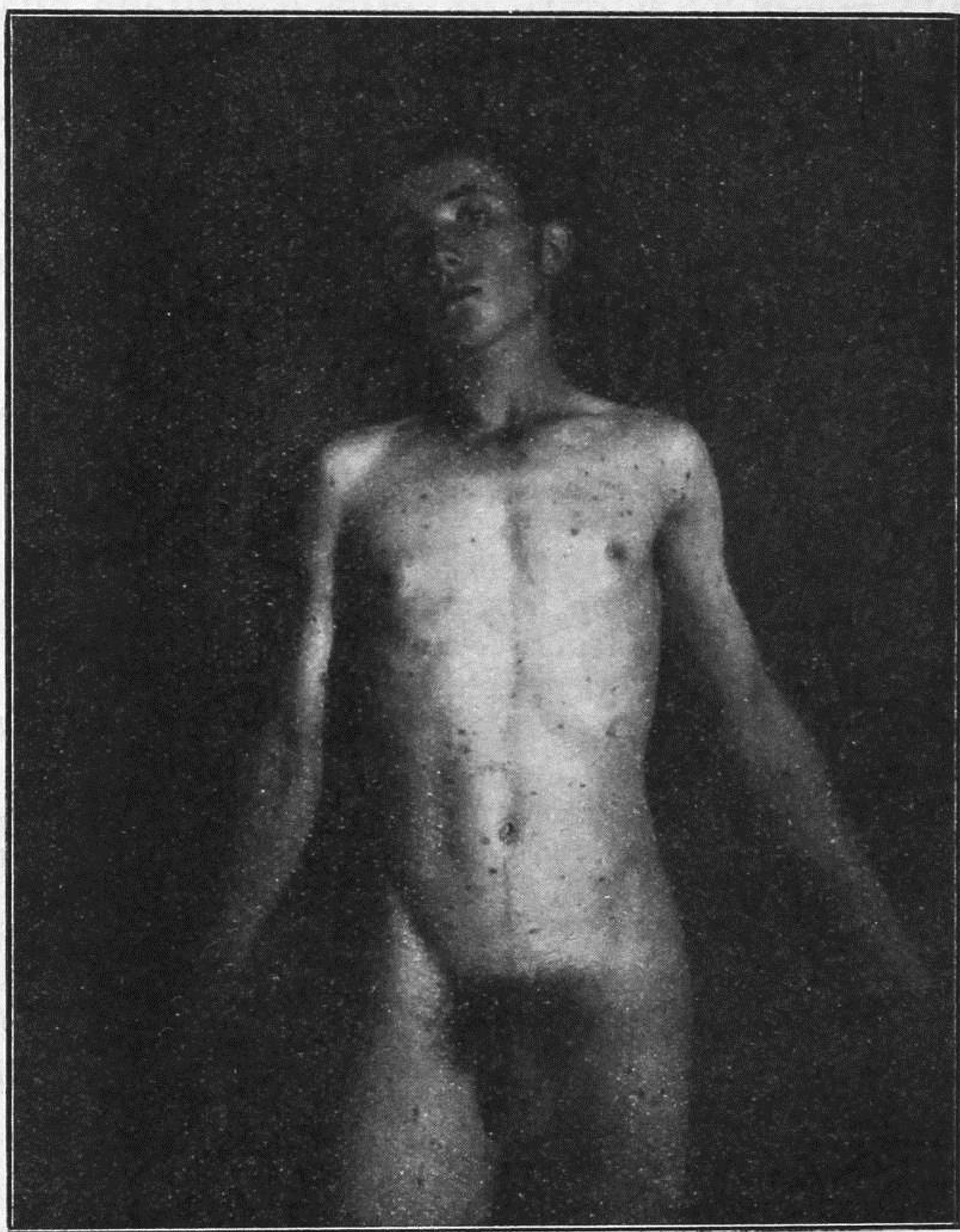
I disturbi attuali s'iniziarono verso la metà di ottobre, quindici giorni prima del suo ingresso in ospedale: alla consuetudinaria spossatezza, che da qualche giorno lo rendeva svogliato e di cattivo umore si aggiunsero una cefalea insistente e qualche giorno dopo, precedute da forti brividi di freddo, delle elevazioni di temperatura, esacerbantesi nelle ore pomeridiane. La cefalalgia e la febbre andarono crescendo progressivamente, da ultimo, con forte dolore alla nuca e con vomito, mentre spuntavano sulla pelle, accanto alle macchie suddette, delle papule piccolissime, che di giorno in giorno si fecero più evidenti ed un po' rilevate, diffondentesi a tutto il corpo. Vedendo che le sofferenze andavano giornalmente aumentando, per consiglio del medico, si decise di entrare in ospedale.

Stato presente del 26 ottobre 1929. — G. Carlo, di costituzione regolare, in buono stato di nutrizione, presenta aspetto sofferente con faccia accesa, giace in decubito supino con forte rigidità della nuca e con la testa fortemente rivolta all'indietro ed affondata nei cuscini (opistotono), risponde abbastanza sensatamente alle domande, che gli vengono rivolte. La lingua impatinata è un po' arrossata ai bordi. Nulla si osserva sulle tonsille, sul palato molle e sulla faringe. La temperatura al momento dell'esame è di 38°,5.

Non si notano ingorghi glandolari al collo, agli inguini ed alle ascelle; nulla a carico dell'apparato circolatorio e respiratorio: respiro tranquillo di 14 atti per minuto, polso regolare e ritmico di 60 p. Il fegato non presenta variazioni dalla norma, mentre l'aia cardiaca è alquanto aumentata I movimenti attivi e passivi sia all'innanzi che

all'indietro ed i laterali sono limitatissimi e provocano dolorabilità, rimanendo il malato nella posizione coatta dianzi descritta. Mettendo il paziente a sedere sul letto, egli compie il movimento lentamente, non elevando in flessione le ginocchia e mantenendo, quando è seduto sul letto, gli arti inferiori molto distesi (assenza del segno di Kernig). I movimenti attivi e passivi sono ben conservati sia negli arti inferiori che superiori. A carico dei riflessi si nota che i vasomotori sono assai pronti con accenno a dermografismo, quelli del bicipite e tricipite brachiale un po' vivaci, normali quelli del tendine di Achille ed i patellari, assente il fenomeno di Babinskj, ricercato anche col metodo di Oppenheim e di Mendel; le pupille sono un po' ristrette, ben reagenti alla luce ed alla accomodazione; nulla nel fondo oculare. La palpazione delle masse muscolari risveglia senso di dolorabilità al collo, alle spalle, quasi nessuna sul tronco e sugli arti inferiori: null'altro a carico della sensibilità e dei sensi specifici.

Viene eseguita nel pomeriggio del suo ingresso in ospedale la puntura lombare estraendo 15 cc. di un liquido leggermente torbido con pressione aumentata, con qual-



che fiocchetto ben evidente di color bianchiccio; ha reazione alcalina, 0,75 % di albumina, è assente il potere riducente sul liquido di Fehling, come pure è assente il reticolo di Mja e la reazione di Nonne-Apelt.

Caratteri microscopici del sedimento: discreto numero di globuli bianchi in parte mononucleati ed in maggior numero polinucleati, qualche emazia e qualche cellula endoteliale; non si riscontrano nè bacilli di Koch, nè diplococchi di Weichselbaum, nè altri germi sia liberi che intracellulari.

Le culture, eseguite sul liquor rimasero sterili.

Esame del sangue: Gl. R. 3.700.000; Gl. B. 14.000; E. 70; V. G. 0,91; R. 1: 264. Ematie un po' pallide, disponentesi a pila, regolari per forma e per diametro.

Percentuale dei leucociti: Polimorfonucleati neutrofili 67 %, mononucleati 5 %, linfociti 9 %, eosinofili 2 %, mastzellen 0,50 %, forma di passaggio 0,50 %, assenza di mielociti e G. R. N.

Reazione di Wassermann sul sangue e sul liquor negativa. Negativa pure la *R. di Vidal* e costantemente negative l'*emoculture* eseguite in giorni diversi.

Nell'*urina* nulla degno di menzione, tranne lievi tracce di albumina.

L'*esame della pelle* dimostra sul torace, sull'addome e sulle regioni prossimali degli arti, delle macchie della grandezza che varia da una capocchia di spillo a quella di un

pisello, di colorito roseo o roseo-violaceo, alcune sono rilevate, assumono forma nodulare e sono separate da pelle sana: colla pressione digitale il colorito della macchia non scompare che parzialmente; accanto a queste, più rade, si nota qualche pustola di varia grandezza, di colorito più scuro, contornata da un alone rossastro e rameico; in taluni punti queste pustolette assumono l'aspetto di vera e propria escara con alone congestizio od emorragico all'intorno (vedi fig.).

Riassunto dei diari. — Il malato, entrato in ospedale con febbre elevata, cefalalgia intensa e forte dolorabilità alla nuca e con spiccata bradicardia (56 p.) rimase qualche giorno stazionario, senza intontimento e senza delirio. Praticata una prima rachicentesi il giorno del suo ingresso, come si disse, la si ripetè il terzo giorno, estraendo altri 15 cc. di liquido, avente gli stessi caratteri del primo, si istillarono nel cavo rachideo 10 cc. di siero polivalente. Dopo qualche giorno il malato andò migliorando, attenuandosi tutti i disturbi, compresa la febbre, che al 6° giorno dal suo ingresso era già sparita, permanendo ancora una lieve cefalea e la bradicardia quasi immutata (60 p.). La diuresi si fece abbondante da 600 gr. nelle 24 ore, a gr. 1600-2000. La ricerca del pneumococco nel secreto nasofaringeo diede sempre esito negativo; l'esantema cutaneo invece rimase invariato per due settimane, andò poi lentamente scomparendo, senza desquamazione: le pustolette scomparendo lasciarono una piccola traccia di cicatrice biancastra, con alone grigiastro all'intorno, che rimane tutt'ora ben evidente.

La forma morbosa del Grespan, manifestatasi con una sindrome tumultuaria di sintomi, ci apparve subito di non facile diagnosi, tenuto conto della difficoltà di poter conciliare le manifestazioni meningee con l'esantema. Se il quadro di una meningite si imponeva, — per il rapido svolgersi dei sintomi, l'irruenza della febbre, lo spiccato opistotono, — la stessa mancanza di compromissione dei nervi cranici ci metteva nell'imbarazzo sulla diagnosi di natura, mentre vi era urgente necessità di stabilirla per i conseguenti eventuali provvedimenti profilattici. Tanto un giudizio basato sull'infiammazione delle meningi, cioè quello di una meningite cerebro-spinale epidemica, quanto quello tratto dalla contemporanea presenza dell'esantema, vale a dire, di un tifo esantematico, ammettevano, senza dilazione, l'isolamento del malato. Le ricerche immediatamente eseguite ci allontanarono tosto da questi due concetti. Di fatto per la prima oltre i caratteri propri dell'esantema, che accompagna talvolta tale malattia, esantema orticariforme con eruzioni bollose e vescicolari, mancava il reperto batteriologico positivo del pneumococco di Fraenkel e del meningococco di Weichselbaum, ed inoltre mancava il segno di Kernig, l'erpes labialis, ecc. Per la seconda forma morbosa facevano difetto anzitutto il criterio epidemiologico, desunto dalle notizie anamnestiche, che assolutamente escludevano la presenza di altri casi verificatisi nella località, l'assenza di petecchie, di stato tifoso, di linfocitosi.

Ponendo attenzione alla sintomatologia del caso, capitato sotto la nostra osservazione, dovemmo persuaderci che essa si accostava assai ai casi descritti dagli autori Francesi nella regione Marsigliese ed a quelli osservati dal Carducci e Bignami nella regione Romana; anche nel nostro caso, dopo qualche prodromo, la malattia si era iniziata con febbre elevata preceduta da forti brividi di freddo, accompagnata da forte cefalalgia, mantenendosi per oltre una settimana in un periodo di stato per discendere subito dopo, rapidamente, con attenuazione di tutti i sintomi. La fase eruttiva dell'esantema, comparsa coll'esplosione della malattia, andò rapidamente diffondendosi ed aggiungendosi alle rade pustolette precedenti la insorgenza della malattia; essa era costituita di papule, che col dito si avvertivano un po' sovraelevate alla pelle, di colorito roseo grigiastro, molto simili a quelle osservate nei suoi casi dal Carducci e da lui chiamate papulo-nodulari, di forma rotondeggiante od ovale della grandezza da 2-4 mm.

di diametro, assai raramente contornate da un alone di ecchimosi, a bordi abbastanza netti e separate da intervalli di pelle sana (vedi fig.). Più scarse si osservavano delle macchie grigio-scure con punto necrotico nel mezzo (escare), circondate spesso da un alone congestizio, che andarono gradualmente scomparendo parecchi giorni dopo la risoluzione della malattia, lasciando una piccola zona cicatriziale biancastra. Delle piccole escare furono osservate anche da Pieri e Brugeas nei casi da loro pubblicati nel 1925. A tale proposito non possiamo che condividere l'opinione di Boinet e Pieri nel ritenere che tali formazioni cutanee non sieno che il punto di inoculazione dell'esantema infettivo. Lo possiamo affermare con maggiore sicurezza perchè nel nostro malato macchie rossastre, accompagnate da intenso prurito, con piccola bolla, precedettero l'inizio della malattia e comparvero quanto il paziente indossò le maglie acquistate dal girovago.

Per quanto sia la madre che il figlio non ricordassero di aver notato sui loro indumenti dei pidocchi o delle pulci od altri insetti, non mi sembra fuor di luogo pensare che sì intenso prurito e tali macchie provenissero dalla puntura di qualche parassita, annidato nelle maglie.

Sempre nell'intento di poter stabilire un rapporto di affinità tra la febbre esantematica ed il tifo, Boinet e Pieri studiarono la possibilità di infettare i pidocchi, nutrendoli col sangue di malati della prima forma e portandoli quindi con apposite gabbiette sulla pelle di individui sani, volontariamente prestatisi, ma malgrado il segno ben palese della puntura, questi soggetti sottoposti all'esperimento non presentarono nè febbre, nè malessere, nè alcun altro disturbo proprio della febbre esantematica; però l'esperimento decisivo se positivo, negativo non può dimostrare il contrario e per il numero delle prove ritenute dagli stessi autori insufficienti e sapendo la notevole difficoltà di ottenere la doppia puntura nel momento opportuno. E' stato ormai con prove sperimentali ben stabilito che la maggior parte delle forme morbose, appartenenti a questo gruppo, vengono trasmesse da svariati insetti e, per alcune, da abituali parassiti dell'uomo, e, come fu già assodato dalle esperienze di Nicolle e della sua Scuola, confermate da Ricketts e Wilder, da Anderson e Goldberger, che il tifo esantematico, che tanta affinità mostra con queste sindromi, trova nel pidocchio l'ospite intermedio trasmettitore del virus; così per la malattia di Brill e per la febbre delle Montagne Rocciose, che pure appartengono al gruppo, la diffusione del virus si compirebbe per mezzo di zecche infette (Dermacentor Venustus), fatto ben stabilito da Ricketts, il quale potè ottenere sperimentalmente la trasmissione, colla detta zecca, della febbre delle Montagne Rocciose nell'uomo; così il Nagais confermava la riproduzione della febbre fluviale del Giappone nelle scimmie colla puntura dell'acaro incriminato: acaro appartenente al gruppo Trombidium, trasmettitore del virus nell'uomo, mediante una puntura, che lascerebbe localmente una macchia rossastra e dopo qualche giorno provocherebbe la febbre ed il caratteristico esantema. Anche il criterio etiologico dunque convaliderebbe la grande somiglianza del nostro caso con le varie forme di questa sindrome.

Inoltre il malato da noi seguito presentava i sintomi di una vera meningite: Brill nei casi osservati al Mount Sinai Hospital di New-York, accanto alla febbre ed all'esantema, notò spesso cefalea, esacerbantesi ad ogni movimento, occhi tumidi e congiuntive iniettate; fenomeni nervosi di una certa importanza riscontrò pure il Bignami nei suoi casi tra cui cefalea intensa e delirio; e finalmente Boinet e Pieri, in base alle loro osservazioni, affermano essere i sintomi nervosi più frequenti di quello che non si creda, giacchè notarono spesso essi stessi sintomi meningei: rigidità della nuca,

segno di Kernig leggero, in un caso, trisma: manifestazioni, è vero, di breve durata, ma tali da indurli a distinguere una forma meningea della malattia.

Nel Grespan nulla mancava del quadro meningeo, la cefalea ostinata dei primi giorni esacerbantesi giornalmente, il vomito, la rigidità alla nuca, il reperto del liquor con aumento dell'albumina e con notevole numero di leucociti nel sedimento: fatti, che deponevano tutti per una flogosi della meninge encefalica e di quella spinale, con localizzazione di questa seconda prevalente nella porzione più alta del midollo, attestataci dall'esistenza della forte dolorabilità delle masse muscolari della nuca e dall'opistotono, mentre la pressione delle masse muscolari del tronco e degli arti era indolora ed era totalmente assente il segno di Kernig: si trattava insomma di una meningite spinale superiore, evenienza questa che, oltre la mancanza del meningococco, ci aveva subito allontanato dalla diagnosi di meningite cerebro-spinale epidemica, sapendo come, d'ordinario, in questa sia assai più colpita la parte lombare della porzione cervicale del midollo, e che dava una speciale caratteristica alla forma meningea del nostro malato, meritevole di qualche considerazione.

Il processo infiammatorio della meninge spinale portava, come conseguenza, per l'offesa delle fibre nervose sensitive, che conducono le impressioni alla sostanza grigia del midollo, un forte eccitamento sulle fibre motorie, per cui il nostro malato teneva il capo rivolto coattivamente all'indietro in opistotono. Di fatto noi sappiamo dalla fisiologia che la sostanza grigia del midollo è sotto l'influenza del cervello da una lato e delle radici posteriori dall'altro, tanto che sezionando il midollo allungato i muscoli degli arti si rilassano, ma conservano una certa tonicità, dovuta all'azione delle radici posteriori, che irritate come nel nostro caso, dal processo infiammatorio, limitatamente alla porzione cervicale, provocavano aumento dei riflessi del bicipite e del tricipite brachiale e la forte ipertonia dei muscoli del collo, come esagerazione della detta legge fisiologica. Anche la forte dolorabilità delle masse muscolari della nuca e delle spalle indicavano che quegli stimoli, che normalmente non avrebbero provocato dolore, passando attraverso radici posteriori malate, davano, in tali condizioni, un'eccitazione assai più forte, che veniva dal sensorio percepita come dolore.

L'offesa, in questi casi, è maggiormente risentita dalle radici posteriori, perchè è la porzione posteriore della meninge la più alterata dal processo infiammatorio (Stroebe), che di conseguenza si estende assai di più al sacco spinale delle radici posteriori, coinvolgendo nel processo flogistico le fibre sensitive quivi contenute.

Il modo di insorgere della malattia adunque, la febbre, il decorso, la mancanza di contagiosità, il caratteristico esantema, e, se si vuole aggiungere, i sintomi meningei erano segni più che sufficenti per porre il nostro malato nel quadro nosologico del gruppo di quelle forme, che fanno capo ai casi descritti in Italia ed in Francia ed in altri Paesi da Brill, Conor e Bruch, Ricketts, Bignami, Carducci, D. J. Olmer, Boinet e Pieri ed altri, sotto diverse denominazioni, ma che possono collocarsi in una sindrome complessa, unica, che, col Boinet e Pieri proporremmo di chiamare: « *Febbre esantematica Mediterranea* », formando un quadro clinico ancora non ben precisato, di etiologia ancora ignota, trasmissibile con ogni probabilità per mezzo di parassiti; quadro clinico, che di giorno in giorno va arricchendosi di nuove osservazioni e si afferma come vera entità nosografica.

Sarebbe qui da domandarci se vi sia un germe unico e quale sia. E' indubitato che alcuni autori sono riusciti a riprodurre sperimentalmente la malattia negli animali, ma a nessuno è riuscito fin'ora di isolare il germe, così pure nel nostro malato tutte le culture sul sangue e sul liquor, coi diversi mezzi, riuscirono negative. Anche le varie reazioni serologiche nell'intento di stabilire il germe, fallirono completamente. Così ad es. data la grande affinità di sintomi col dermotifo, si cercò di sottoporre i malati alla prova agglutinante di Weil-Felix e tranne per alcuni malati della forma di Brill ed in quelli di Pecori, in tutti gli altri casi diede esito negativo, negative riuscirono pure le R. di Wassermann e di Vidal-Gruber.

Le deduzioni che noi possiamo trarre anche per questa malattia infettiva per l'interpretazione della sua variabile sintomatologia e che trova riscontro nel concetto generale di tutte le altre infezioni, si è che anche questa tragga origine, pure nelle sue molteplici manifestazioni, da uno stesso agente, che non produce identici processi in tutti gli organismi e nelle diverse località dove prende sviluppo; ma che ogni organismo risponda all'azione di esso, secondo la propria natura, o molto o poco o punto, sempre in modo un po' diverso a seconda delle proprie intrinseche condizioni. Ora con febbre elevata, stato tifoso e rapida diffusione come nella febbre delle Montagne Rocciose; ora con manifestazioni dermiche più accentuate e minor gravità nei fenomeni generali come nei casi descritti da Boinet e Pieri; altra volta infine associando ai detti sintomi manifestazioni meningee come nei malati di Carducci ed in quello da noi descritto: in ogni modo è sempre quello il germe, diversifica la sua virulenza, a seconda dell'insetto intermediario, a seconda della località dove si sviluppa e varia la sua azione nei vari organi a seconda dell'organismo che l'ospita.

RIASSUNTO.

L'Autore illustra un caso di « Febbre esantematica Mediterranea » con manifestazioni molto analoghe a quelle dei casi pubblicati in Italia ed in Francia, con differenti denominazioni da Brill, Conor e Bruch, Bignami, Carducci, D. J. Olmer Boinet e Pieri, ecc., diffondendosi sull'interpretazione delle varie manifestazioni morbose e specialmente su quelle meningee del suo malato, deducendo infine che il quadro morboso così complesso di questa sindrome tragga origine da uno stesso agente, che produce non identici processi nei vari organismi, perchè diversifica la sua virulenza a seconda delle sue intrinseche condizioni, a seconda del parassita o insetto intermediario, a seconda della località dove si sviluppa, e varia la sua azione nei vari organi a seconda dell'organismo che l'ospita.

LETTERATURA.

BRILL. American Journ. of the Med. Scien., 1910.
BIGNAMI. Rivista Osped., 1911.
CARDUCCI. Ibid., 1920.
CONOR e BRUCH. Bull. de la Soc. de Path. exot., 1910.
D. e J. OLMER. Presse Médic., 1927
BOINET, PIERI et DUNAN. Ibid., 1928.
STROEBE. Anat. Pat. del sistema nerv. FLATAU e JACOBSON (Trad. Ital., 1 vol.).
PECORI. Annali d'Igiene, 1929.

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXVII Roma, 1° Novembre 1930 Num. 11

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - F. Rocchi: *Le alterazioni chimiche della saliva parotidea nella parotite epidemica.* — II. - L. Barchi: *La chemioterapia della rabbia.* — III. - S. Marino: *Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti nel sangue delle anemie sperimentali e cliniche.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica delle Malattie infettive e contagiose della R. Università di Roma
Reparto Isolamento del Policlinico
Direttore Inc. e Primario: Prof. Tommaso Pontano.

Le alterazioni chimiche della saliva parotidea nella parotite epidemica

per il dott. F. Rocchi, aiuto medico.

In un mio precedente lavoro (*Policlinico*, Sez. medica, 1929) ho riportato, assieme ad altri dati, il risultato di una sistematica ricerca sulla secrezione salivare nella parotite epidemica. Questa veniva da me studiata rispetto all'andamento della curva della secrezione della saliva nei vari giorni di malattia e nella convalescenza, rispetto alla sua qualità ed aspetto, alle caratteristiche peculiari del suo sedimento, alla aumentata quantità delle albumine.

Il presente lavoro rappresenta la continuazione e il complemento della ricerca in questione.

Era logico pensare che le alterazioni così cospicue che induceva la parotite sulla secrezione salivare non si limitassero solo alle modificazioni quantitative e alla conferma di un quadro citologico caratteristico nel sedimento; ma investissero anche i componenti chimici della saliva. Un indizio di ciò mi era stato già fornito dall'aumento delle albumine (0,01-0,11) riscontrato nella saliva parotitica. Ma il quadro non poteva essere completo senza un sistematico esame chimico della saliva stessa.

È quindi appunto allo studio delle eventuali modificazioni quantitative dei principali componenti della saliva nella parotite epidemica che ho diretto la mia attività di ricerca. L'alterazione primitiva o secondaria che sia,

dell'epitelio secernente della ghiandola che arriva fino al punto da far cessare o almeno diminuire il flusso salivare, deve presumibilmente essere anche causa di modificazioni del tenore dei sali della saliva, sia in quella che comincia a ritornare dopo la cessazione del suo flusso, sia in quella che, in quantità molto minore, nei casi atipici continua a fluire anche nell'acme della malattia. Infatti, ripugna a credere che la poca saliva dei casi iposecernenti che si dimostra patologica per la presenza di elementi figurati patologici, e la saliva di ritorno nei casi asecernenti, e che si dimostra patologicamente anch'essa per le stesse ragioni, non debba presentare delle modificazioni di altro ordine inerenti appunto al suo carattere di anormalità.

Secondo Beaunis e Adducco, la saliva parotidea normale dell'uomo, raccolta con una cannula dal canale di Stenone, è un liquido limpido, incolore, fluidissimo, alcalino. La sua densità oscilla tra 1,0031 e 1,0043.

Le prime gocce sono per lo più torbide e leggermente acide, ma diventano in seguito trasparenti come l'acqua ed alcaline (il Capparelli, 1894, avrebbe invece accertato che la saliva parotidea dell'uomo è sempre acida, tanto nella prima porzione, quanto nelle seguenti, talvolta anzi avrebbe trovato una acidità maggiore nella seconda porzione che nella prima. Egli attribuisce l'acidità alla presenza di acido lattico e, in parte, di ac. butirrico. Il Küss però (1899) la trovò leggermente alcalina in un caso accidentale di fistola del condotto Stenoniano).

La sua quantità variabilissima (da 80 a 100 gr. nelle 24 h., secondo l'Oehl) aumenta per effetto dei movimenti masticatori, indipendentemente da stimoli gustativi (Butler Stoney in un caso di fistola parotidea): nello stesso individuo il B. Stoney notò che i sapori zuccherini non avevano influenza sulla secrezione parotidea, che era invece vivamente eccitata dagli acidi (ac. tartarico).

Béclard, Küss, Zebrowski in casi di fistole parotidee fecero osservazioni simili.

La saliva parotidea non contiene elementi morfologici.

Esposta all'aria, si intorbida per il depositarsi di cristalli romboedrici irregolari di carbonato di calcio, che formano un deposito sul fondo, ed una pellicola sulla superficie; nello stesso tempo si sprigiona CO_2. Il calore la intorbida (albumina e carbonato di calcio): gli acidi minerali producono una effervescenza per sviluppo di CO_2: dà la reazione del solfocianuro di potassio, benchè sia talora mascherata da altre sostanze (Dalton, Sertoli).

Contiene sostanze albumose, albumina coagulabile, ed una albumina non ancora determinata; non contiene mucina; vi si trova ptialina, tracce di urea, solfocianuro di potassio, sali e specialmente cloruri, alcalini, bicarbonato di calcio, tracce di fosfati e solfati alcalini. La presenza di un acido grasso volatile, ammessa da qualche autore, è ancora incerta.

La sua composizione sarebbe nell'uomo:

	Secondo Mitscherlich	Secondo Hoppe-Seyler
Acqua	983,7-985,4	993,16
Mat. solide	14,6-13,6	6,84
Mat. organiche	9,0	3,44
KSCY	0,3	—
Carbonato di calc.	5,0	3,40

Tra i componenti salini della saliva i cloruri di sodio e potassio e il carbonato di calcio non rivestono particolare significato, sia perchè vi si trovano in quantità relativamente piccola, sia perchè rientrano a far parte in concentrazione ben maggiore, nella composizione di altri liquidi organici. Non costituiscono quindi una caratteristica della saliva, e la ghiandola parotide non rappresenta per essi, in casi di ritenzione, un emuntorio di particolare valore.

Ma elementi caratteristici della saliva sono appunto i sali dell'acido solfocianico, e l'ezima amilolitico; elementi questi di particolare valore e sui quali è bene intrattenersi.

Nel 1814 il Treviranus trattando della saliva umana con una soluzione diluita di percloruro di ferro, otteneva una colorazione rossa, dovuta ad una sostanza che egli ritenne per il così detto acido sanguigno (Blutsaure) di Winter, ma che le ricerche successive (Tiedmann e Gmelin, Porret, Ure, van Setten, Mitscherlich, ed altri) identificavano per un composto dell'acido solfocianico. Pettenkofer lo credette un solfocianuro doppio di ferro e piombo, mentre Tiedmann e Gmelin e quasi tutti gli altri ricercatori ne ravvisarono una combinazione dell'acido solfocianico col potassio.

La produzione nell'organismo dei derivati dell'acido solfocianico è a tutt'oggi controversa. C'è chi crede che i solfocianuri (pure essendo un composto essenziale del secreto salivare in cui sono in quantità maggiore che negli altri liquidi organici) non siano un prodotto esclusivo di queste ghiandole, potendo avere un altro luogo di formazione (Muk, De Sonza, Keller). Altri autori, tra cui Gscheidlen ed il Tezner, ritengono invece le ghiandole salivari unico luogo di formazione dei derivati solfocianici. Il Gscheidlen notò infatti la scomparsa dal sangue e dalle urine in seguito a legatura dei dotti escretori delle ghiandole salivari del cane.

Secondo Cl. Bernard costituiscono un veleno potente ad azione sui muscoli o sul sistema nervoso centrale.

Ma Wrigt ed Eberle non considerano tossiche tali sostanze di cui la somministrazione all'uomo di 2 a 3 gr. al giorno non determina fenomeni tossici (Paoli e Inngmann) ed inoltre anche l'azione sui muscoli era evidente in una rara curarizzata sol quando questi venivano in contatto con soluzioni a forte titolo (normale) di solfocianuri.

Altra funzione attribuita ai solfocianuri è quella di disinfettante. Il Marinotti vide una azione tendente contro la tubercolosi e la morva, in quanto esplicherebbe una facoltà neutralizzante sui terreni batterici, ma tali sue conclusioni venivano contestate da Treupel e da Nicolas e Dubief. Secondo Edingher invece, i solfocianuri costituirebbero un mezzo di autointossicazione dell'organismo, ed a simili conclusioni giunge il van Kalcar con le sue ricerche sulla polmonite, e l'Eiselt nella tubercolosi polmonare.

Circa l'importanza dei solfocianuri sui processi digestivi, diremo che sopra una eventuale influenza del solfocianuro salivare nella digestione degli amidi per opera della ptialina, si legge nel Lussana che « la saliva senza solfocianuri sarebbe anche diastasicamente inerte, e quelle con pochi solfocianuri, poco attive », ed il Lussana trova conforto per la sua ipotesi nel fatto che il solfocianuro deriva dalla scomposizione della ptialina. Questo per altro non è riconfermato da altri cercatori. Il Tezner infatti con concentrazioni diverse di solfocianuri non ottenne costanti modificazioni.

È degno di nota il fatto che, di tanti autori che hanno ricercato questi sali dell'acido solfocianico nella saliva ed hanno riferito le quantità da essi trovate, risultati uguali ed almeno in qualche modo approssimati non se ne sono avuti.

Probabilmente ciò dipende non tanto da irregolarità tecniche di esame, ma più dal non aver tenuto conto dei regimi dietetici, regimi cui i pazienti erano sottoposti, e la cui importanza sarebbe ora stata messa in luce dal Dezani.

I risultati a cui, da oltre ottant'anni i principali ricercatori sono giunti sono i seguenti:

Frerich: 0,10; Jakubowtsch: 0,0621; Wright: 5,1-9,8; Lehmann: 0,048-0,0089; Schmano: 0,07; Oecl: 0,036-0,3; Hammerbacher: 0,041; Frank: 0,167; Vierordt: 0,098-0,293; Bruylant: 0,062; Kruger: 0,025-0,071; Menck: 0,16 (*); Mendel e Schneider: 0,029-1,134 (*); Flechseder: 0,05-0,10-0,2 (*); Tiegerstedt: 0,02-0,06.

Non tenendo conto delle cifre del Wrigt, non confermate da altri ricercatori, la quantità media risulta di gr. 0,098 ‰.

Circa l'attività amilolitica della saliva, essa viene considerata come l'effetto chimico che viene esercitato da una molecola di ptialina che si trova nella saliva in presenza di un eccesso di amido. Si calcola che 1 cmc. di saliva contiene circa sessantamila molecole di ptialina; il peso di una molecola di ptialina è di mmgr. 0,0000083 e può scindere 3 mmgr. di amido (Doumer).

Il potere diastatico della saliva si trova già nella bocca del lattante di un mese. La concentrazione in fermenti cresce coll'andar del tempo. È più probabile che si abbia a che fare con più piccole quantità di saliva a contenuto normale di fermenti, che non con quantità normali di saliva con contenuto in fermenti diminuito. Il cambiamento quantitativo proviene quasi sempre dalla mucosa buccale ed è proporzionale alla estensione di questa. (Hymanson e Davidson).

Sulla costanza del potere amilolitico in condizioni normali sono d'accordo anche altri autori (Carles e Delmas, Marsalet, Doumer, McClelland).

Una delle caratteristiche della produzione del fermento amilolitico sembra sia quella che la sua produzione non viene influenzata in meno o in più da stimoli gustativi o d'altra natura (De Sanctis Monaldi).

L'amido si trasforma anzitutto in composti che in presenza di jodio liberano una colorazione debolmente violetta, che col tempo si attenua e scompare. Tale enzima mantiene il suo potere per breve tempo (se conservato in glicerina, secondo Doumer, lo conserva per due anni inalterato). In caso di malattie infettive e di alcune malattie gastriche, il potere diastatico diminuisce (Carles e Delmas, Marsalet).

Nel caso del nostro studio abbiamo ricercato le modificazioni quantitative dell'acido cloridrico, del calcio, dell'acido solfocianico e del potere amilolitico nella saliva della parotite epidemica, in quanto tali elementi sono i più importanti della saliva normale.

Ci siamo subito trovati di fronte ad una grossa difficoltà, quella di la-

(*) In individui fumatori.

vorare su piccola quantità di liquido, appunto quel po' di saliva che viene secreta nei casi iposecernenti o quella poca, sebbene progressivamente aumentante, che comincia a ricomparire in quelli asecernenti. Abbiamo dovuto quindi usare dei micrometodi, e nonostante la esigua quantità di materiale da saggiare richiesta da essi, in molti casi abbiamo dovuto limitare le ricerche solo ad uno o a due delle sostanze in questione.

I metodi da noi usati sono i seguenti:

Per il calcio abbiamo usato il metodo proposto da Kramer e Tisdall per la calcemia, in confronto di quelli di Szenes, Mandel, Bauer, Bang, ed altri perchè più semplice, più sensibile e perchè utilizza minor quantità di liquido. Esso come è noto consiste essenzialmente nella titolazione dell'acido ossalico ottenuto per azione dell'acido solforico, dai sali di calcio fatti precipitare nel liquido in esame sottoforma di ossalato di calcio.

I reattivi adoperati sono:

Acido solforico, soluzione circa normale. Ossalato di sodio soluzione N/10 (gr. 6,7 in 1000 di acqua, 5 cmc. di H_2SO_4). Ossalato di sodio soluzione N/100. Permanganato di potassio soluzione N/10. Permanganato di potassio soluzione N/100. Ossalato di ammonio soluzione satura a freddo. Ammoniaca soluzione al 2 % (partendo dalla NH_3 commerciale che è al 25 %).

La soluzione normale decima di permanganato di potassio serve a preparare estemporaneamente la normale centesima essendo questa poco stabile. Le due soluzioni di ossalato di sodio servono a titolare quelle isomolecolari di permanganato.

Il procedimento è il seguente:

Si prendono 2 cmc. di saliva misurata esattamente, e si mettono in provetta da centrifuga graduata.

Si aggiunge una soluzione satura a freddo di ossalato di ammonio, fino ad arrivare a cmc. 3 e acqua bidistillata fino a cmc. 5.

Si lascia indi a riposo per 30'.

Dopo 30' si saranno depositati al fondo della provetta cristalli di ossalato di calcio: si agita la provetta e si mette in centrifuga.

Dopo 5' di centrifugazione si toglie la provetta dalla centrifuga e con una pipetta fissata ad un aspiratore si aspira fino a cmc. 0,3, indi si mette ammoniaca al 2 % fino a 5 cmc.

Per tre volte si ripete la centrifugazione e il lavaggio con ammoniaca.

Dopo l'ultima centrifugazione, e dopo avere aspirato nuovamente il contenuto della provetta fino a 0,3, si mette acido solforico circa normale, fino a cmc. 5 in modo da avere una soluzione limpida.

Si mette la provetta a bagno-maria bollente.

Si titola con soluzione N/100 di permanganato di potassio l'acido ossalico che si è liberato mettendo acido solforico.

Calcolo:

Si sono impiegati ad es. cmc. 1,49 di $KMnO_4$ N/100. Si moltiplica per 0,20 e si ha la quantità di calcio di cmc. 2 di saliva. Si moltiplica per 50 il detto prodotto e si ha il % espresso in mmgr. di calcio in 100 cmc. di saliva (nel nostro esempio quindi mmgr. 14,49 %).

Per i cloruri poi ci siamo serviti del classico metodo di Volhard perchè rispetto ad altri molti presi in esame (Wetmore, Wetzel, Rieger, Myers, Christoffersen, Lewy, Prigge, Jacobsen), presenta il vantaggio di una rapida e

semplice manualità, pur mantenendosi assai sensibile anche su quantità della metà o di un quarto di quelle da noi abitualmente usate (cmc. 1).

Fondamentalmente questo metodo consiste nella titolazione con il rodanato d'ammonio dell'eccesso di nitrato d'argento aggiunto al liquido in esame, ossia quel nitrato d'argento non combinato con i cloruri della saliva: ottenendo quindi per differenza il valore del nitrato d'argento combinato, risalire alla quantità di cloruri.

I reattivi adoperati sono:

Acido nitrico. Nitrato d'argento a soluz. N/50. Solfato di ferro ammoniacale. Rodanato d'ammonio soluz. N/50.

Il procedimento è il seguente:

Si prende 1 cmc. di saliva misurata esattamente e si mette in un Erlemayer. Vi si aggiungono cmc. 2 di acqua bidistillata; 5 o 6 gocce di acido nitrico e 3 cmc. di nitr. d'argento N/50 misurato esattamente.

Si riscalda su fiamma forte una o due volte. Si mette per indicatore 1 o 2 gocce di solfato di ferro ammoniacale. Indi si titola per microburetta con rodanato di ammonio N/50.

Calcolo:

Detraendo dai 3 cmc. di nitrato d'argento la quantità versata di rodanato di ammonio si ha per differenza la quantità di nitrato d'argento legata dal cloro del liquido in esame.

Questa quantità, moltiplicata per 0,000709 dà il cloro, per 0,00117 il cloruro di sodio, e per 0,00073 l'acido cloridrico di 1 cmc. di saliva.

Si porta a 100 e a 1000 e si ha il valore percentuale della saliva.

Per l'acido solfocianico, il metodo di Reissuer, che utilizza da 1,5 a 3,5 cmc. di saliva pura, e che si vale del reattivo di sua composizione, che rende possibile un dosaggio colorimetrico dell'acido solfocianico, non è stato potuto da noi usare per la quantità veramente grande della saliva occorrente, data la scarsa nostra disponibilità di materiale. Abbiamo allora elaborato l'altro metodo, simile ma più semplice, basato sempre sulla reazione colla quale Treviranus mise in evidenza per la prima volta l'acido solfocianico, mescolando cioè a 1/2 cmc. di saliva del percloruro di ferro in presenza di acido cloridrico.

Il dettaglio del metodo è il segunte: si aggiunge a cmc. 0,5 di saliva una goccia di acido cloridrico puro e 2 gocce di una soluzione acquosa di percloruro di ferro al 10 %; compare immediatamente una colorazione rosso-aranciata. Contemporaneamente lo stesso trattamento viene fatto subire a 1/2 cmc. di una soluzione campione al 0,5 ‰ di solfocianuro di potassio.

Aggiungendo ora alla soluzione campione un numero lentamente progressivo di gocce di acqua si viene ad ottenere nella provetta di essa una colorazione che, comparata colorimetricamente, potrà ad un certo punto risultare uguale a quella della provetta della saliva.

Senonchè la saliva così trattata, già di per sè rapidamente opalescente una volta uscita dal dotto di Stenone, e ancor più torbida per il suo carattere patologico, resta tale anche quando ha virato di colore. Per ovviare a questo inconveniente, non potendosi schiarire la saliva, colorata dalla reazione, senza alterarne profondamente la natura, abbiamo girato l'ostacolo rendendo

opalina la soluzione controllo, mediante l'aggiunta di tracce di latte o di una soluzione di sapone bianco, fino ad ottenere un identico grado di intorbidamento.

In queste condizioni è facilissimo il paragone colorimetrico del liquido. Dalla quantità di acqua dovuta aggiungere alla soluzione di controllo a tenore fisso di acido solfocianico, si può subito dedurre la quantità di acido solfocianico nella saliva.

Tale metodo semplicissimo, richiede un tempo assai breve e non dà inconvenienti di sorta.

Per il potere amilolitico abbiamo utilizzato il metodo di Carnot e Mouban a preferenza dei metodi di Nicony, Belehradek, Scheunert, De Sanctis Monaldi, Pastore, Maestrini, Carles e Delmas-Marsalet, Morris e Vernon, Lewis, Doumer per la maggiore praticità e semplicità del metodo.

Questo metodo è basato sull'impiego di piastre di agar amido. La loro composizione è:

Amido . . .	gr.	2
Agar al 2 % . . .		20
Acqua id. . . .		20

Si fonde il terreno a bagno-maria e si versa in capsula di Petri. Su questa piastra si versano con una pipetta delle gocce di diluizioni progressive della saliva parotidea in esame. Dopo aver lasciato agire per un dato tempo a temperatura ambiente, è facile constatare che, dove l'amido è stato trasformato in zucchero, la piastra ha perduto il suo aspetto opalescente per diventare trasparente. Ma rimane da provare con una reazione colorata la scomparsa dell'amido e la presenza di zucchero. Per dimostrare la scomparsa dell'amido si rivela la piastra come si farebbe per un *cliché* fotografico, utilizzando una soluzione jodurata assai debole (qualche goccia di liquido di Lugol in 10 cmc. di acqua). Il fondo si colora in blu intenso, mentre che, spiccando su questo fondo, appaiono delle macchie chiare, che rispondono alle gocce del secreto parotideo diluito. Queste zone sono tanto più decolorate e più larghe, per quanto la saliva deposta in loro corrispondenza è stata più attiva, cioè meno diluita. Le prime macchie che corrispondono alla minima diluizione sono bianche, quelle seguenti si contornano di un anello rosa o violetto di più in più largo, formato dall'eritrodestrina (trasformazione incompleta dell'amido). Infine le macchie che corrispondono alle ultime diluizioni sono blu come il fondo, e non devono contare nella lettura della reazione.

Le diluizioni da noi praticate con la saliva erano:

I. 1/10; II. 1/100; III. 1/1000; IV. 1/10000; V. 1/100000; VI. 1/1000000; VII, 1/10000000; VIII. Controllo con acqua bidistillata sterile.

Dopo questa necessaria esposizione, produco senz'altro i protocolli delle esperienze:

(In cifra romana la giornata di malattia.

Quindi lo stimolo usato (st. cit.: stimolo citrico; st. pil.: iniezione di 1 cgr. di pilocarpina cloridrata). Poscia il tempo del sondaggio, ed il numero in cmc. della saliva raccolta.

Il calcio elemento è espresso in mmgr. per 100 cmc. di saliva.

I cloruri, espressi in grammi di acido cloridrico per ogni 1000 cmc. di saliva parotidea.

L'acido solfocianico espresso in grammi per ogni 1000 cmc. Il potere amilolitico è definito alla diluizione massima di saliva, oltre la quale esso non è più dimostrabile. Il tempo della reazione è espresso volta per volta).

Caso I. — Mar. Domenico, a. 61.
Ingresso in V giornata: impegno bilaterale contemporaneo.

Parotide S.

V. St. cit.-pil. 30': asecernente.

VII. St. pil.: asecernente.

VIII. St. pil.: asecernente.

IX. St. pil.: asercernente.

XII. St. pil. 15' cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 15,4 %.
H. CL. gr. 0,971 ‰.
H. CNS. gr. 0,0062 ‰.

XIII. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr 10 %.
H. CL. gr. 0,511 ‰.
H. CNS. gr. 0,076 ‰.

XIV. St. cit. 10' cc. 4.
Calcio mmgr. 11,7 %.
H. CL. gr. 0,124 ‰.
H. CNS. gr. 0,966 ‰.

XVI. St. cit. 30' cc. 2 ½.

H. CL. gr. 0,197 ‰.
H. CNS. gr. 0,118 ‰.

XVII. St. cit. 30' cc. 5.
Calcio mmgr. 8,1 %.
H. CL. gr. 0,220 ‰.
H. CNS. gr. 0,106 ‰.

XVIII. St. cit. 30' cc. 5.
Calcio mmgr. 6,9 %
H. CL. gr. 0,263 ‰.
H. CNS. gr. 0,004 ‰.

XIX. St. cit. 20' cc. 4 ½.
Calcio mmgr. 7 %.
H. CL. gr. 0,270 ‰.
H. CNS. gr. 0,785 ‰.

XX. St. cit. 10' cc. 3.
Calcio mmgr. 7,1 %.
H. CL. gr. 0,577 ‰.
H. CNS. gr. 0,088 ‰.

XXIII. St. cit. 20' cc. 6 ½.
Calcio mmgr. 9,3 %.
H. CL. gr. 0,570 ‰.
H. CNS. gr. 0,086 ‰.

Parotide D.

V. St. cit.-pil. 30': asecernente.

VII. St. pil.: asecernente.

VIII. St. pil.: asecernente.

IX. St. pil. 30' cc. 3.
Pot. am. in 3 h. tra la 3 e 4.

XII. St. pil. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 10 %.
H CL. gr. 0,788 ‰.
H. CNS. gr. 0,047‰.

XIII. St. cit. 10' cc. 4.
Calcio mmgr. 11,9 %.
H. CL. gr. 0,686 ‰.
H. CNS. gr. 0,058 ‰.

XIV. St. cit. 10' cc. 5.
Calcio mmgr. 12,3 %.
H. CL. gr. 0,504 ‰.
H. CNS. gr. 0,0833 ‰.

XVI. St. cit. 15' cc. 5.
Calcio mmgr. 9,9 %.
H. CL. gr. 0,496 ‰.
H. CNS. gr. 0,111 ‰.

XVII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,3 %.
H. CL. gr. 0,309 ‰.
H. CNS. gr. 0,128 ‰.

XVIII. St. cit. 30' cc. 5.
Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 0,411 ‰.
H. CNS. gr. 0,109 ‰.

XIX. St. cit. 20' cc. 8.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 0,447 ‰.
H. CNS. gr. 0,089 ‰.

XX. St. cit. 20' cc. 5.
Calcio mmgr. 10 %.
H. CL. gr. 0,528 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

XXIII. St. cit. cc. 5.
Calcio mmgr. 9,4 %.
H. CL. gr. 0,474 ‰.
H. CNS. gr. 0,86 ‰.

Parotide S.	*Parotide D.*
XXV. St. cit. 20' cc. 8. Calcio mmgr. 8,9 %. H. CL. gr. 0,562 ‰. H. CNS. gr. 0,89 ‰	XXV. Riposo.
	XXVI. St. cit. 20' cc. 6. Calcio mmgr. 9,1 %. H. CL. gr. 0,492 ‰. H. CNS. gr. 0,92 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

CASO II. — Conf. Corrado, a. 21.
Ingresso in III giornata: impegno contemporaneo.

Parotide S.	*Parotide D.*
III. St. cit. 1 h. cc. 0,2. Potere amil. in 30' tra la 3ª e la 4ª.	III St. cit. 1 h.: asecernente.
IV. St. cit. cc. 1. Calcio mmgr. 12 %. H. CL. gr. 2,322 ‰. H. CNS. gr. 0,063 ‰.	IV. St. cit. cc. 0,5. H. CL. gr. 2,749 ‰. H. CNS. gr. 0,054 ‰.
V. St. cit. 30' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 8,9 %. H. CL. gr. 1,95 ‰. H. CNS. gr. 0,0923 ‰.	V. St. cit. 30' cc. 1. Calcio mmgr. 11,3 %. H. CL. gr. 2,055 ‰. H. CNS. gr. 0,079 ‰.
VI. St. cit. 30' cc. 3. Calcio mmgr. 8,4 %. H. CL. gr. 1,647 ‰. H CNS. gr. 0,090 ‰.	VI. St. cit. 30' cc. 2. Calcio mmgr. 9,1 %. H. CL. gr. 1,864 ‰. H. CNS. gr. 0,102 ‰.
VII. Riposo.	VII. St. cit. 15' cc. 3. Calcio mmgr. 8,85 %. H. CL. gr. 2,080 ‰. H. CNS. gr. 0,087 ‰.
VIII. St. cit. 20' cc. 4. Calcio mmgr. 9,1 %. H CL. gr. 1,982 ‰. H. CNS. gr .0,080 ‰.	VIII. St. cit. 20' cc. 4. Calcio mmgr. 9,3 %. H. CL. gr. 11,920 ‰. H. CNS. gr. 0,081 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale

CASO III. — Tem. Donata, a. 38.
Parotite epidemica con impegno bilaterale cospicuo. Ingresso in IX giornata.

Parotide S.	*Parotide D.*
IX. St. cit. 30': esecernente.	IX. St. cit. 30' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 9 %. H. CL. gr. 2,516 ‰.
XI. St. cit. 1 h. cc. 0,3. Pot. am. in 1 h. tra la 3ª e la 4ª.	XI. St. cit. 1 h. cc. 3. Calcio mmgr. 10,4 %. H CL. gr. 2,312 ‰. H. CNS. gr. 0,081 ‰.
XII. St. cit. 30' cc. 0,5. H. CL. gr. 2,654 ‰.	XII. St. cit. 20' cc. 4. Calcio mmgr. 10,5 %. H. CL. gr. 2,213 ‰. H CNS. gr. 0,088 ‰

Parotide S.

XIII. St. cit. 20' cc. 2 ½
Calcio mmgr. 9,5 %.
H. CL. gr. 2,402 ‰.
H. CNS. gr. 0,831 ‰.

XIV. St. cit. 20 cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 0,02 ‰.
H. CNS. gr. 0,084 ‰.

XV. St. cit. 20' cc. 3.
Calcio mmgr. 0,9 %.
H. CL. .gr. 2,083 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

XVI. St. cit. 20' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,3 %.
H. CL. gr. 2,105 ‰.
H. CNS. gr. 0,079 ‰.

XVII. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 8,3 %.
H. CL. gr. 1,913 ‰.

XVIII. St. cit. 20' cc. 4.
Calcio mmgr. 9 %.
H. CL. gr. 1,853 ‰.
H. CNS. gr 0,080 ‰.

Parotide D.

XIII. St. cit. 15' cc. 6.
Calcio mmgr 9,2 %.
H. CL. gr. 1,905 ‰.
H. CNS. 0,082 ‰.

XIV. St. cit. 10' cc. 6.
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 1,905 ‰.
H. CNS. gr. 0,079 ‰.

XV. St. cit. 10' cc. 10.
Calcio mmgr. 8,2 %.
H. CL. gr. 1,755 ‰.
H. CNS. gr. 0,075 ‰.

XVI. St. cit. 10' cc. 8.
Calcio mmgr. 8 %.
H. CL. gr. 1,890 ‰.
H. CNS. gr. 0,076 ‰.

XVII. St. cit. 10' cc. 10.
Calcio mmgr. 8,7 %.
H. CL. gr. 1,830 ‰.

XVIII. St. cit. 10' cc. 10.
Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 1,802 ‰.
H. CNS. gr. 0,075 ‰.

La paziente è dimessa guarita dall'Ospedale.

CASO IV. — Camb. Elio, a. 27.
Ingresso: IV giornata: impegno bilaterale.

Parotide S.

—

V. Calcio mmgr. 8,2 %.
H. CNS. gr. 0,163 ‰.

VI. Calcio mmgr. 9,2 %.

Parotide D.

IV. Esito scarso.

V. Calcio mmgr. 8,8 %.

—

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

CASO V. — Tr. Armando, a. 35.
Ingresso in II giornata: impegno bilaterale cospicuo.

Parotide S.

II. St. cit.: asecernente.

IV. St. pil. 35': asecernente.

VI. St. pil. 40': asecernente.

VIII. St. pil. 1 h.: secrezione minima non raccolta.

IX. St. pil. 1 h.: secrezione minima non raccolta.

X. St. pil. 1 h.: secrezione minima non raccolta.

Parotide D.

II. St. cit.: asecernente.

IV. St. pil. 35': asecernente.

VI. St. pil. 40': asecernente.

VIII. St. pil. 1 h.: secrezione minima non raccolta.

IX. St. pil. 45' cc. 0,3.
Pot. am. in 3 h. tra la 5ª e la 6ª.

X. St. pil. 30' cc. 1.
H. CL. gr. 3,892 ‰.
Pot. am. in 3 h. tra la 5ª e la 6ª.

Parotide S.

XIII. St. pil. 10' cc. 1.
Calcio mmgr. 10,2 %.
H. CNS. gr. 0,98 ‰.
Pot. amil. in 3 h. tra la 5ª e la 6ª.

XIV. St. cit. 20' cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 10,8 %.
H. CL. gr. 2,152 ‰.
H. CNS. gr. 0,082 ‰.
Pot. am. in 1 h. tra la 5ª e 6ª.

XV. St. cit. 15' cc. 4 ½.
Calcio mmgr. 11,6 %.
H. CL. gr. 1,272 ‰.
H. CNS. gr. 0,093 ‰.

XVI. Riposo.

XVII. Riposo.

XVIII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 10,3 %.
H. CL. gr. 1,380 ‰.
H. CNS. gr. 0,094 ‰.

XIX. St. cit. 30' cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 8,2 %.
H. CL. gr. 1,152 ‰.
H. CNS. gr. 0,094 ‰.

XX. St. cit. 25' cc. 4.
Calcio mmgr. 7,8 %.
H. CL. gr. 1,108 ‰.
H. CNS. gr. 0,088 ‰.

XXI. St. cit. 40' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,2 %.
H. CL. gr. 1,044 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.

XXIII. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 8,45 %.
H. CL. gr. 1,060 ‰.
H. CNS. gr. 0,086 ‰.

XXIV. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,24 %.
H. CL. gr. 0,998 ‰.
H. CNS. gr. 0,085 ‰.

XXV. St. cit. cc. 4.
Calcio mmgr. 7,9 %.
H. CL. gr. 0,934 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

XXVI. St. cit. cc. 7.
Calcio mmgr.6,3 %.
H. CL. gr. 0,847 ‰.
H. CNS. gr. 0,079 ‰.

Parotide D.

XIII. St. pil. 10' cc. 2,5.
Calcio mmgr. 11,6 %.
H. CL. gr. 2,356 ‰.
H. CNS. gr. 0,111 ‰.
Pot. amil. in 3 h. tra la 5ª e la 6ª.

XIV. St. cit. 15' cc. 2.
Calcio mmgr. 12 %.
H. CL. gr. 2,356 ‰.
H. CNS. gr. 0,106 ‰.
Pot. am. in 1 h. tra la 5ª e 6ª.

XV. St. cit. 15' cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 12,2 %.
H. CL. gr. 1,679 ‰.
H. CNS. gr. 0,084 ‰

XVI. Riposo.

XVII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 9 %.
H. CL. gr. 1,702 ‰.
H CNS. gr. 0,085 ‰.

XVIII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 1,277 ‰.
H. CNS. gr. 00,86 ‰.

XIX. St. cit. 30' cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 8,4 %.
H. CL. gr. 1,088 ‰.
H. CNS. gr. 0,086 ‰.

XX. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 8 %.
H. CL. gr. 0,854 ‰.
H. CNS. gr. 0,078 ‰.

XXI. St. cit. 20' cc. 3 ½.
Calcio mmgr. 8,7 %.
H. CL. gr. 1,372 ‰.
H. CNS. gr. 0,073 ‰.

XXIII. St. cit. 20' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 1,387 ‰.
H. CNS. gr. 0,067 ‰.

XXIV. St. cit. 25' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,8 %.
H. CL. gr. 1,152 ‰.
H. CNS. gr. 0,070 ‰.

XXV. St cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 0,934 ‰.
H. CNS. gr. 0,078 ‰.

XXVI. St. cit.: Riposo.

Parotide S.	*Parotide D.*
XXVII. Riposo.	XXVII. St. cit. 20' cc. 4. Calcio mmgr. 8,1 %. H. CL. gr. 0,731 ‰. H. CNS. gr. 0,072 ‰.
XXVIII. St. cit. 20' cc. 5. Calcio mmgr. 7,8 %. H. CL. gr. 0,7665 ‰. H. CNS. gr. 0,083 ‰.	XXVIII. St. cit. 20' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 7,9 %. H. CL. gr. 0,6789 ‰. H. CNS. gr. 0,080 ‰.
XXIX. St. cit. 20' cc. 3. Calcio mmgr. 8,3 %. H. CL. gr. 0,7154 ‰. H. CNS. gr. 0,083 ‰.	XXIX. St. cit. 20' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 8,5 %. H. CL. gr. 0,572 ‰. H. CNS. gr. 0,082 ‰.
XXX. St. cit. 40' cc. 3 ½. Calcio mmgr. 8,88 %. H. CL. gr. 0,6132 ‰. H. CNS. gr. 0,084 ‰.	XXX. St. cit. 20' cc. 2. Calcio mmgr. 8,8 %. H. CL. gr. 0,563 ‰. H. CNS. gr. 0,083 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

CASO VI. — Av. Angelo, a. 16.
Parotite epidemica. Ingresso in III giornata. Impegno bilaterale.

Parotide S.	*Parotide D.*
III. St. pil. 1 h. ½ cc. 3. Calcio mmgr. 12,4 %. H. CL. gr. 2,755 ‰. H. CNS. gr. 0,065 ‰. Pot. am. in 30' alla 3^a.	III. St. pil. 1 h. ½ cc. 2. H. CL. gr. 2,943 ‰. H. CNS. gr. 0,071 ‰.
IV. St. pil.: asecernente.	IV. St. pil.: asecernente.
V. St. cit.: asecernente.	V. St. cit.: asecernente.
VI. St. pil. 1 h. cc. 1,2. Calcio mmgr. 11,9 %. H. CL. gr. 2,563 ‰. H. CNS. gr. 0,067 ‰. Pot. am. in 30' alla 3^a.	VI. St. pil. 1 h. cc. 1,1 Calcio mmgr. 12,3 %. H. CL. gr. 2,785 ‰. H. CNS. gr. 0,063 ‰.
VII. St. cit. 1 h. cc. 2. Calcio mmgr. 11,3 %. H. CL. gr. 2,312 ‰. H. CNS. gr. 0,050 ‰.	VII. St. cit. 1 h. cc. 1. Calcio mmgr. 12,4 %. H. CL. gr. 2,437 ‰. H. CNS. gr. 0,052 ‰.
VIII. St. cit. 1 h. cc. 3 ½. Calcio mmgr. 9,8 %. H. CL. gr. 1,978 ‰. H. CNS. gr. 0,078 ‰.	VIII. St. cit. 1 h. cc. 2. Calcio mmgr. 11,2 %. H. CL. gr. 2,194 ‰. H. CNS. gr. 0,063 ‰.
IX. Riposo.	IX. Riposo.
X. St. cit. 40'. Calcio mmgr. 9,2 %. H. CL. gr. 1,732 ‰. H. CNS. gr. 0,081 ‰.	X. St. cit. 40' cc. 4. Calcio mmgr. 9,5 %. H. CL. gr. 1,837 ‰. H. CNS. gr. 0,092 ‰.
XI. St. cit. 10' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 8,7 %. H. CL. gr. 1,526 ‰. H. CNS. gr. 0,094 ‰.	XI. St. cit. 30' cc. 4 Calcio mmgr. 9,1 %. H. CL. gr. 1,875 ‰. H. CNS. gr. 0,075 ‰.

Parotide S

XII. St. cit. 10' cc. 3.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 1,327 ‰.
H. CNS. gr. 0,111 ‰.

XIII. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 9,4 %.
H. CL. gr. 1,5293 ‰.
H. CNS. gr. 0,087 ‰.

XIV. Riposo.

XV. St. cit. 15' cc. 4 ½.
Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 1,654 ‰.
H. CNS. gr. 0,082 ‰.

Parotide D.

XII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 1,645 ‰.
H. CNS. gr. 0,097 ‰.

XIII. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr 1,.2476 ‰.
H. CNS. gr. 0,084 ‰.

XIV. Riposo.

XV. St. cit. 15' cc. 4.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 1,792 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

CASO VII. — B's. Lina, a. 20.
Parotite sinistra in II giornata. Parotite destra in I giornata.

Parotide S.

VI. St. cit. cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 12,7 %.

Parotide D.

VI. St. cit. cc. 0,4.
H. CNS. gr. 0,066 ‰.

La secrezione è soppressa bilateralmente nei giorni seguenti.
Esce non guarita contro il parere dei sanitari.

CASO VIII. — R. Anna, a. 18.
Ingresso in Clinica in III giornata. Impegno bilaterale cospicuo.

Parotide S.

III. St. cit. 15' cc. 3.
Calcio mmgr. 9 %.
H. CL. gr. 0,541 ‰.
H. CNS. gr. 0,086 ‰.

IV. St. cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 0,566 ‰.
H. CNS. gr. 0,82 ‰.

V. St. cit. 30' cc. 3 ½.
H. CL. gr. 0,512 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.

VI St. cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 0,613 ‰.
H. CNS. gr. 0,077 ‰.
Pot. am. in 30' alla 3ª.

VII. St. cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 0,601 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

VIII. cc. 2.
Calcio mmgr. 9,05 %.
H. CL. gr. 0,540 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

Parotide D

III. St. cit. 40' cc. 3.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 0,732 ‰.
H. CNS. gr. 0,063 ‰

Calcio mmgr. 9,6 %.
H. CL. gr. 0,622 ‰.
H. CNS gr. 0,055 ‰.

V. St. cit. 30' cc. 5
Calcio mmgr. 9,8 %.
H. CL. gr. 0,562 ‰.
H. CNS. gr. 0,058 ‰.
Pot. am. in 30' tra la 2ª e la 3ª
Pot. am. in 1 h. alla 4ª.

VI. St. cit. 30' cc. 4.
Calcio mmgr. 9,7 %.
H. CL. gr. 0,651 ‰.
H. CNS. gr. 0,062 ‰

VII. St. cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 10,4 %.
H. CL. gr. 0,733 ‰.
H. CNS. gr. 0,074 ‰.

—

Parotide S.	*Parotide D.*
IX. St. cit. 30' cc. 4.	IX. St. cit. 30' cc. 2.
Calcio mmgr. 8,9 %.	Calcio mmgr. 9,8 %.
H. CL. gr. 0,521 ‰.	H. CL. gr. 0,582 ‰.
H. CNS. gr. 0,082 ‰.	H. CNS. gr. 0,081 ‰.

Essendo regrediti i fenomeni di parotite ed essendo insorta a destra linfoadenite angolo mascellare, la paziente viene trasferita in altro reparto.

Caso IX. — Ap. Marcello, a. 27.
Entra in X giornata. Parotite bilaterale, orchite (II giornata).

Parotide S.	*Parotide D.*
XVII. St. cit. 30' cc. 4.	XVII. St. cit. 20' cc. 3.
Calcio mmgr. 8,7 %.	Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 0,655 ‰.	H. CL. gr. 0,782 ‰.
H. CNS. gr. 0,057 ‰.	

Esce non guarito contro il parere dei sanitari.

Caso X. — G. Ettore, a. 26.
Parotite epidemica bilaterale. Ingresso in Clinica in V giornata di malattia.

Parotide S.	*Parotide D.*
V. Non si può sondare.	V. St. cit. 30' cc. 2 ½.
	Calcio mmgr. 8,4 %.
	H. CL. gr. 0,898 ‰.
	H. CNS. gr. 0,72 ‰.
	Pot. am. in 30' tra la 2ª e la 3ª.
	Pot. am. in 2 h. ½ alla 4ª.
VI. Non si può sondare.	VI. St. cit. 30' cc. 3.
	Calcio mmgr. 8,4 %.
	H. CL. gr. 1,92 ‰.
	H. CNS. gr. 0,075 ‰.
	Pot. am. in 30' tra la 2ª e la 3ª.
VII. St. cit. 30' cc. 3.	VII. St. cit. 30' cc. 4.
Calcio mmgr. 8,8 %.	Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 0,898 ‰.	H. CL. gr. 1,346 ‰.
H. CNS. gr. 0,075 ‰.	H. CNS. gr. 0,074 ‰.
VIII. Riposo.	VIII. Riposo.
IX. St. cit. 30' cc. 4.	IX. St cit. 30' cc. 3 ½.
Calcio mmgr. 8,6 %.	Calcio mmgr. 8,75 %.
H. CL. gr. 0,6643 ‰.	H. CL. gr. 0,0731 ‰.
H. CNS. gr. 0,079 ‰.	H. CNS. gr. 0,080 ‰.
X. St. cit. 30' cc. 3.	X. Riposo.
Calcio mmgr. 8,85 %.	
H. CL. gr. 0,592 ‰.	
H. CNS. gr. 0,078 ‰.	
XI. St. cit. 20' cc. 2.	XI. St. cit. 30' cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 9 %.	Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 0,544 ‰.	H. CL. gr. 0,585 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.	H. CNS. gr. 0,082 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

Caso XI. — Sac. Ada, a. 16.

Parotite epidemica con impegno bilaterale cospicuo. Ingresso in Clinica in VII giornata.

Parotide S.

VII. St. cit. 45' cc. 2.
Calcio mmgr. 12,4 %.
H. CL. gr. 2,073 ‰.
H. CNS. gr. 0,043 ‰.

VIII. Riposo.

IX. St. cit. 30' cc. 3 ½.
Calcio mmgr. 11,1 %.
H. CL. gr. 3,044 ‰.
H. CNS. gr. 0,051 ‰.

X. St. cit. 30' cc. 3 ½.
Calcio mmgr. 9,5 %.
H. CL. gr. 3,582 ‰.
H. CNS. gr. 0,0783 ‰.

XI. St. cit. 45' cc. 4.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 3,565 ‰.
H. CNS. gr. 0,036 ‰.

XII. St. cit. 1 h. cc. 2.
Calcio mmgr. 10,8 %.
H. CL. gr. 3,468 ‰.
H. CNS. gr. 0,038 ‰.

XIII. St. cit. 1 h. cc. 2.
Calcio mmgr. 11,4 %.
H. CL. gr. 4,205 ‰.
H. CNS. gr. 0,062 ‰.

XIV. St. cit. 1 h. cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 11,9 %.
H. CL. gr. 4,545 ‰.
H. CNS. gr. 0,071 ‰.

XV. St. cit. 1 h. cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 8,5 %.
H. CL. gr. 3,578 ‰.
H. CNS. gr. 0,079 ‰.

XVI. St. cit.-pil. 1 h. cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 3,161 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

XVII. Riposo.

XVIII. St. pil. 1 h. ½ cc. 2.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 2,9454 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.

XIX. St. cit. 1 h. ½ cc. 2.
Calcio mmgr. 8,7 %.
H. CL. gr. 2,6512 ‰.
H. CNS. gr. 0,085 ‰.

XX. St. cit. 1 h. cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 2,754 ‰.
H. CNS. gr. 0,083 ‰.

Parotide D.

VII. St. cit. 30' cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 10,9 %.
H. CL. gr. 2,404 ‰.
H. CNS. gr. 0,036 ‰.

VIII. Riposo.

IX. St. cit. 30' cc. 4.
Calcio mmgr. 12,6 %.
H. CL. gr. 2,513 ‰.
H. CNS. gr. 0,0431 ‰.

X. St. cit. 30' cc. 4.
Calcio mmgr. 8,6 %.
H. CL. gr. 3,30 ‰.
H. CNS. gr. 0,0689 ‰.

XI. St. cit. 30' cc. 3.
Calcio mmgr. 9 %.
H. CL. gr. 3,980 ‰.
H. CNS. gr. 0,042 ‰.

XII. St. cit. 1 h. cc. 3.
Calcio mmgr. 10,5 %.
H. CL. gr. 4,087 ‰.
H. CNS. gr. 0,047 ‰.

XIII. St. cit. 1 h. cc. 1 ½.
Calcio mmgr. 12,1 %.
H. CL. gr. 4,268 ‰.
H. CNS. gr. 0,069 ‰.

XIV. St. cit. 1 h. cc. 2 ½.
Calcio mmgr. 12,5 %.
H. CL. gr. 4,253 ‰.
H. CNS. gr. 0,076 ‰.

XV. St. cit. 1 h. cc. 2.
Calcio mmgr. 11,4 %.
H. CL. gr. 4,012 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.

XVI. Sti. pil. 1 h. cc. 2.
Calcio mmgr. 9,3 %.
H. CL. gr. 3,502 ‰.
H. CNS. gr. 0,082 ‰.

XVII. Riposo.

XVIII. St. pil. 1 h. ½ cc. 2.
Calcio mmgr. 9,2 %.
H. CL. gr. 3,2822 ‰.
H. CNS. gr. 0,080 ‰.

XIX. St. cit. 1 h. ½ cc. 2
Calcio mmgr. 8,9 %.
H. CL. gr. 3,0932 ‰.
H. CNS. gr. 0,082 ‰.

XX. St. cit. 1 h. cc. 2.
Calcio mmgr. 9,1 %.
H. CL. gr. 2,803 ‰.
H. CNS. gr. 0,081 ‰.

Parotide S	*Parotide D.*
XXI. Riposo.	XXI. Riposo.
XXII. Riposo.	XXII. Riposo.
XXIII. Riposo.	XXIII. Riposo.
XXIV. St. cit. 1 h. cc. 3. Calcio mmgr. 9,2 %. H. CNS. gr. 0,086 ‰.	XXIV. St. cit. ½ h. cc. 2. Calcio mmgr. 9,05 %. H. CNS. gr. 0,085 ‰.

Insorge angina. Si sospende il sondaggio essendo scomparsa ogni manifestazione parotidea.

Caso XII. — Cast. Claudio.

Parotite epidemica con impegno bilaterale cospicuo ed orchite. Ingresso in V giornata (la parotite destra è stata colpita circa 10 ore prima della parotite sinistra).

Parotide S.	*Parotide D.*
V. St. cit. 1 h.: asecernente.	V. St. cit. 1 h. cc. 0,5. Pot. am. in 3 h. alla 3ª.
VI. St. cit. 1 h. cc. 0,2. Pot. am. in 3 h. alla 3ª.	VI. St. cit. 1 h. cc. 1,2. Calcio mmgr. 12,5 %. H. CL. gr. 2,541 ‰. H. CNS. gr. 0,111 ‰.
VII. St. cit. 30' cc. 1 ½. Calcio mmgr. 10,8 %. H. CL. gr. 2,241 ‰. H. CNS. gr. 0,0943 ‰.	VII. St. cit. 15' cc. 3. Calcio mmgr. 9,8 %. H. CL. gr. 1,907 ‰. H. CNS. gr. 0,079 ‰.
VIII. St. cit. 30' cc. 2 ½. Calcio mmgr. 9,4 %. H. CL. gr. 2,018 ‰. H. CNS. gr. 0,84 ‰.	VIII. Riposo.
IX. St. cit. 20' cc. 4. Calcio mmgr. 8,9 %. H. CL. gr. 1,942 ‰. H. CNS. gr. 0,062 ‰.	IX. St. cit. 20' cc. 5. Calcio mmgr. 8,1 %. H. CL. gr. 1,703 ‰.
X. St. cit. 20' cc. 3. Calcio mmgr. 8,2 %. H. CNS. gr. 0,069 ‰.	X. St. cit. 20' cc. 3. Calcio mmgr. 8,9 %. H. CL. gr. 1.6571 ‰. H CNS. gr. 0,072 ‰.

Il paziente è dimesso guarito dall'Ospedale.

Come controllo di tutti questi esami abbiamo ricercato gli elementi in parola in individui normali offrenti nella saliva le caratteristiche quantitative della fisiologia normale, e in individui patologici (polisierositi, convalescenti di morbillo, ecc.) che si comportarono, quanto alla secrezione del calcio e degli altri elementi, secondo il tipo normale: abbiamo ottenuto una media, per il calcio di mmgr. 9 %, per l'acido cloridrico di gr. 1,30 ‰, per l'acido solfocianico di gr. 0,80 ‰, e per il potere amilolitico abbiamo ottenuto la digestione dell'amido in 30' tra la 3ª e la 4ª diluizione.

*
* *

Ho obbiettivato su grafica il comportamento del calcio, dell'acido cloridrico e dell'acido solfocianico del caso V, tipico, asecernente, (V. grafica n. 1).

Ma ho voluto anche obbiettivare singolarmente per i tre elementi sopradetti il comportamento della loro eliminazione, in forma di curva media di tutte le osservazioni, sì da avere in un solo sguardo la comprensione generale di questi importanti risultati (grafiche n. 2-3-4).

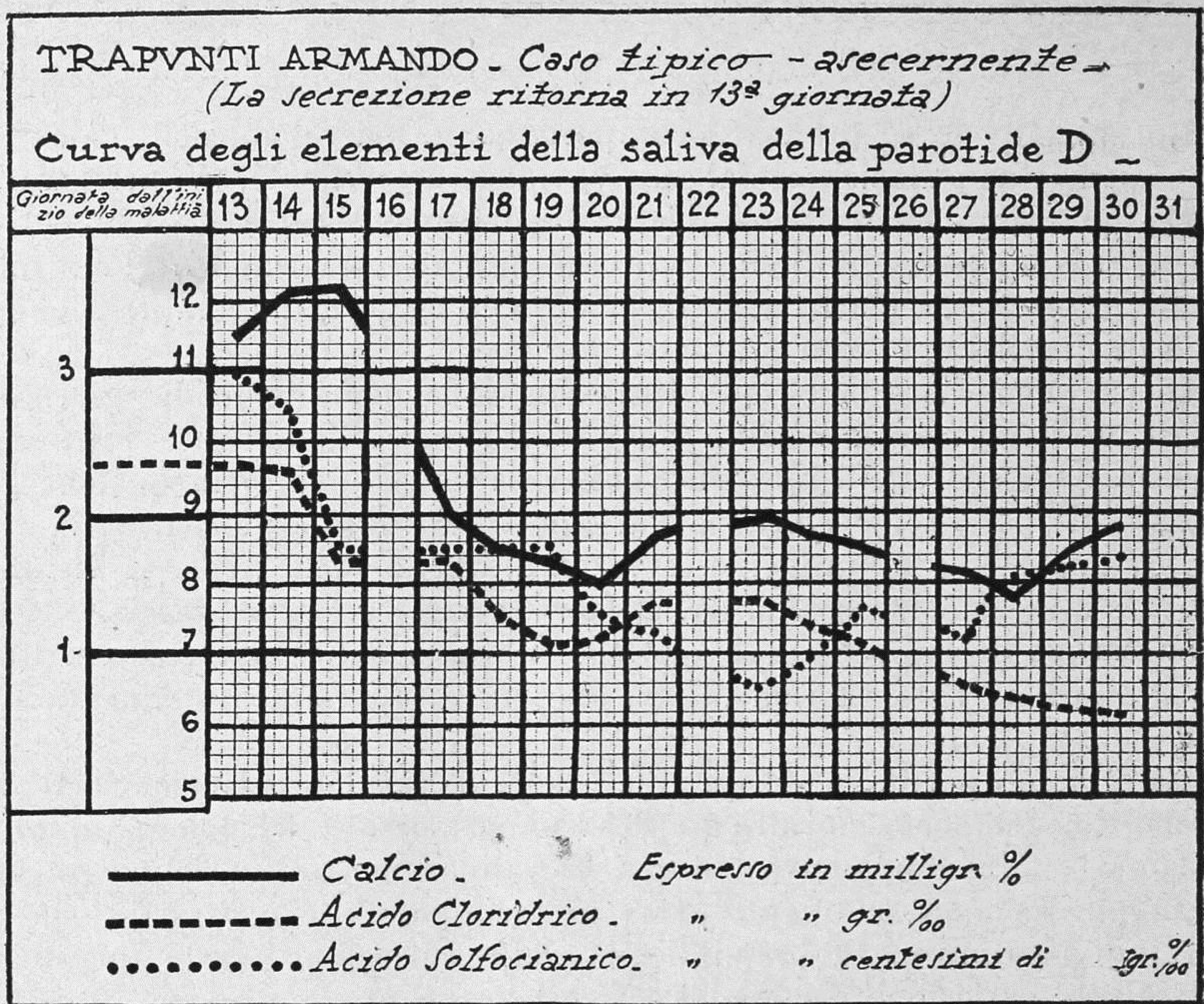
Le curve che risultano sono costituite dalle quantità medie giornaliere di ciascuno degli elementi detti, calcolato per ogni singolo caso sul numero di osservazioni che erano in nostro possesso: ossia, mentre in qualche giornata, ad es., per l'acido cloridrico, il dato della settima giornata è la risultante di una media di undici osservazioni, quello della 21ª è la risultante della media di 2, come risulta dai numeri in calce ad ogni grafica.

Le lacune corrispondenti a qualche giornata delle grafiche, corrispondono a giorni di riposo e non influiscono sul comportamento generale della curva delle grafiche.

Esaminiamo partitamente quei dati della secrezione del calcio dell'acido solfocianico, dell'acido cloridrico e del comportamento del potere amilolitico che hanno valore complessivo: In vero la valutazione isolata dei singoli dati, dei singoli casi non può venir presa in inequivocabile considerazione: già negli individui normali, prescindendo dalle variazioni orarie quantitative della saliva, variazioni indotte da circostanze contingenti (ora, ingestione di acqua, stimoli gustativi), i componenti salini della saliva oscillano entro limiti abbastanza grandi, come si dimostra a sufficienza paragonando i dati discordanti prodotti dagli AA. A più forte ragione, negli individui patologici avviene entro certi limiti la stessa cosa.

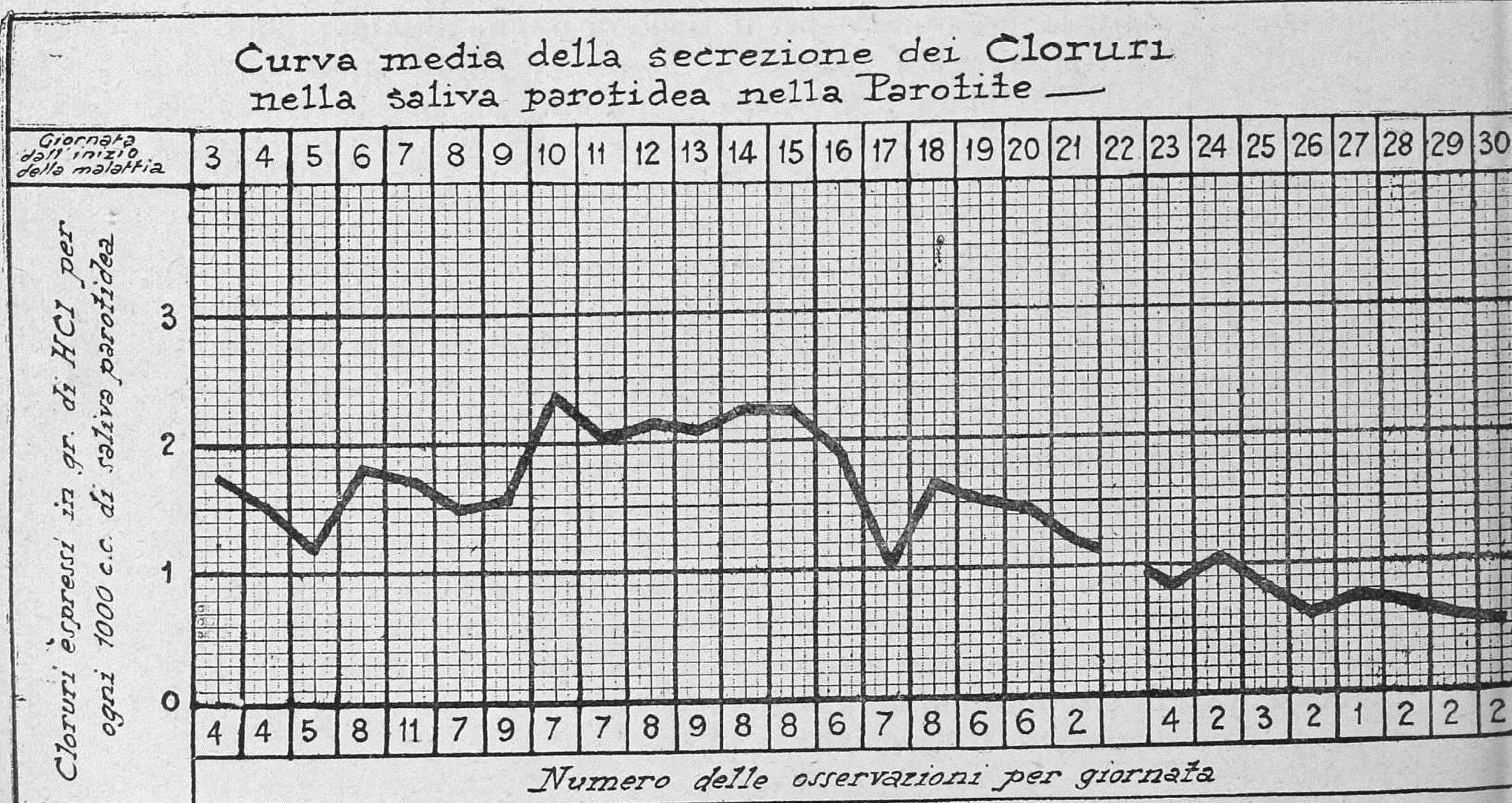
Quindi ad es., in un caso, in VI giornata, l'ac. cloridrico è del 2,78 ‰, nella stessa giornata un altro caso offre un valore di gr. 0,55 ‰; ad es., ancora in IX giornata un caso offre per il calcio un valore di mmgr. 12,6 ‰, un altro ne offre appena 8,6 %; ad es., infine per l'ac. solfocianico un caso dà in VII giornata un valore di gr. 0,094 %, un altro dà un valore di 0,036 per mille.

Non solo, ma in genere si nota esaminando particolarmente i casi, come ad es., due individui uno dei quali possiede una eliminazione di calcio forte, ed un altro piuttosto debole, mantengono tale caratteristica quantitativa relativa durante il lungo numero di giorni che costituisce il decorso della malattia e nella sua convalescenza. Non è quindi da dare importanza particolare al valore quantitativo delle singole sostanze, ma sopratutto, se non solamente, al valore medio del buon numero delle osservazioni da noi compiute. Questo non solamente in considerazione delle variazioni individuali che, esistenti in condizioni normali, esistono anche in condizioni patologiche, ma anche per un'altra ragione; questa: che i singoli casi non sono colpiti tutti in ugual misura di gravità del processo morboso, e quindi, se questo fatto induce modificazioni diverse a seconda del suo valore sulla quantità della secrezione (casi asecernenti e casi iposecernenti), a più forte ragione indurrà e induce modificazioni varie da caso a caso, a seconda delle gravità con la quale si è presentato, caso per caso.



TRAPUNTI ARMANDO - Caso tipico - asecernente -
(La secrezione ritorna in 13ª giornata)
Curva degli elementi della saliva della parotide D -
Giornata dall'inizio della malattia
13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
Calcio - Espresso in milligr. %
Acido Cloridrico - " " gr. ‰
Acido Solfocianico - " " centesimi di gr. ‰

Fig. 1.



Curva media della secrezione dei Cloruri nella saliva parotidea nella Parotite —
Giornata dall'inizio della malattia
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Cloruri espressi in gr. di HCl per ogni 1000 c.c. di saliva parotidea
4 4 5 8 11 7 9 7 7 8 9 8 8 6 7 8 6 6 2 4 2 3 2 1 2 2 2
Numero delle osservazioni per giornata

Fig. 2.

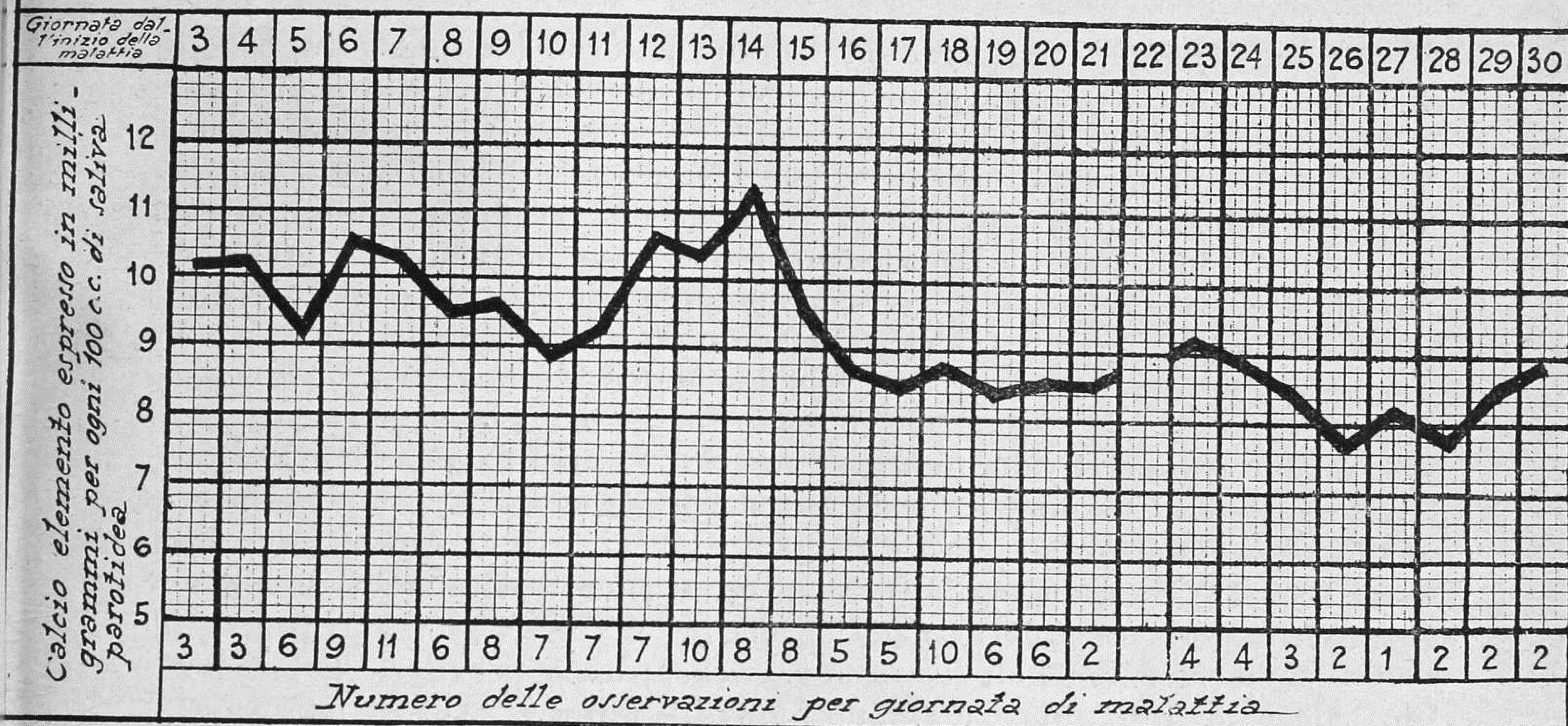

Curva media della secrezione del Calcio
nella saliva parotidea nella Parotite —
Giornata dall'inizio della malattia
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Calcio elemento espresso in milligrammi per ogni 100 c.c. di saliva parotidea
12 11 10 9 8 7 6 5
3 3 6 9 11 6 8 7 7 7 10 8 8 5 5 10 6 6 2 4 4 3 2 1 2 2 2
Numero delle osservazioni per giornata di malattia

Fig. 3.

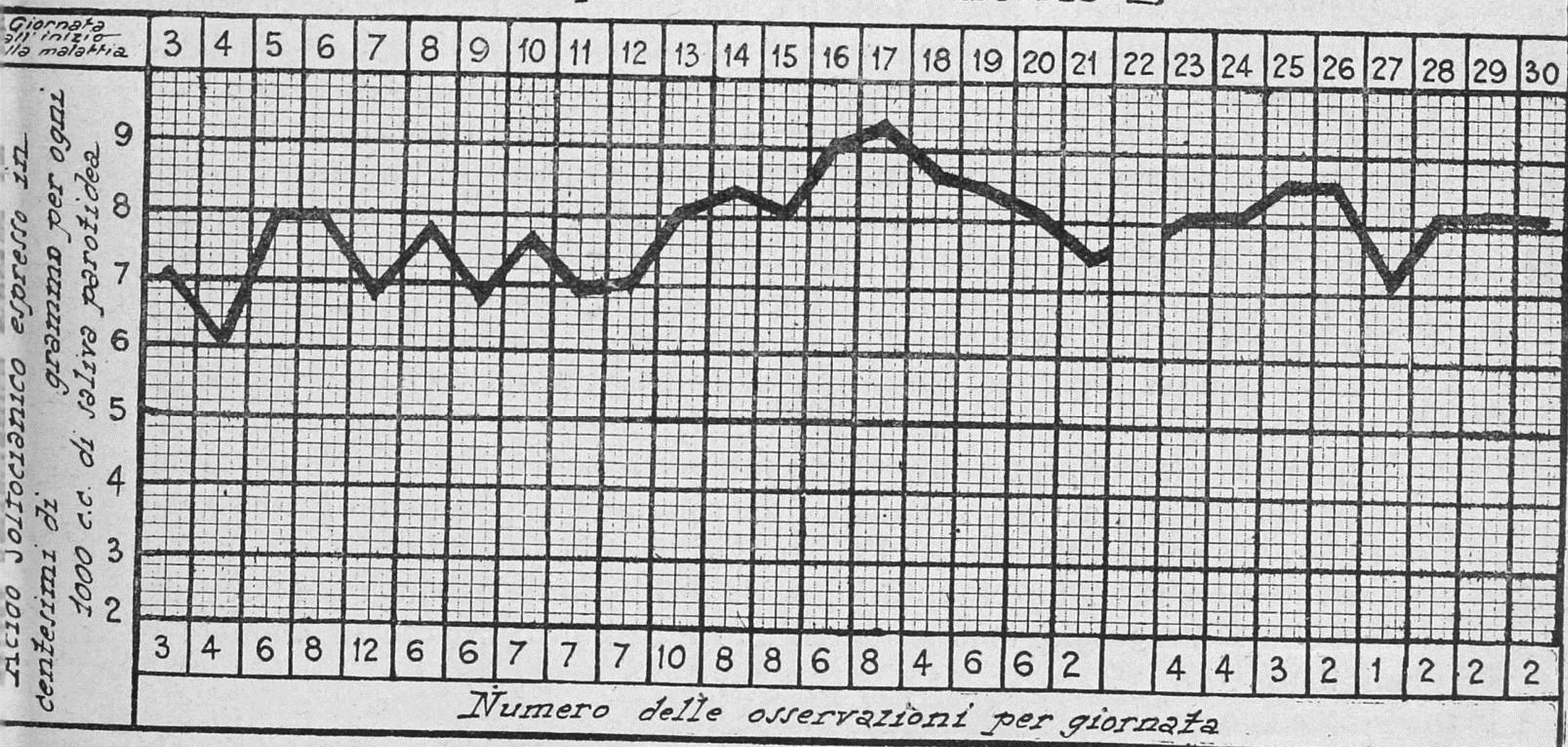

Curva media della secrezione dell Acido Solfocianico
nella saliva parotidea nella Parotite —
Giornata all'inizio della malattia
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Acido Solfocianico espresso in centesimi di grammo per ogni 1000 c.c. di saliva parotidea
9 8 7 6 5 4 3 2
3 4 6 8 12 6 6 7 7 7 10 8 8 6 8 4 6 6 2 4 4 3 2 1 2 2 2
Numero delle osservazioni per giornata

Fig. 4.

È in omaggio a questa considerazione che non abbiamo appositamente costruito la curva media dei casi iposecernenti, distinta da quella dei casi asecernenti.

Prescindendo da considerazioni di difficoltà tecniche, questa duplice grafica non avrebbe avuto un particolare valore perchè di aspetto troppo individuale, nel mentre che la grafica unica dà una visione di comprensione sintetica ed una forma d'insieme, quale deve essere per la chiarezza del quadro che abbiamo tracciato. Questa curva media, risultante quindi di singoli valori, alti e bassi, corrispondenti a differenze individuali, a gravità varia di malattia, offre nelle grafiche queste particolarità: per il calcio la grafica mostra un aumento della sua eliminazione percentuale, aumento che raggiunge perfino i 2 mmgr. per 100 cmc. oltre la cifra media normale di 9 mmgr. circa. Tale aumento si conserva fino alla XIV -XV giornata, quindi lentamente ritorna al valore normale in circa XXVII-XXX giornata. Per i cloruri, espressi in grammi di acido cloridrico per mille, il comportamento è analogo: un aumento di quasi il doppio (da 1,20 circa a circa 2,40 per mille cmc. in X-XIV giornata, quindi lentamente si ritorna al valore pressochè normale, o leggermente inferiore alla norma in XXVI-XXX giornata. Per l'acido solfocianico la curva non ha caratteristiche troppo peculiari. E benchè in qualche caso (caso tipico « Trapunti » vedi grafica n. 1) esso sembrerebbe diminuire, nella curva il suo valore oscilla entro limiti di 1 cgr. circa in più o in meno sotto o sopra la cifra 8 senza mostrare un particolare comportamento di netto aumento o di netta diminuzione. Circa il potere amilolitico non abbiamo potuto costruire una grafica del suo andamento perchè l'esperienze in proposito, sebbene numerose, non sono state in tale numero di permettere di costruire una curva vera e propria. Però dall'insieme dei risultati dei vari giorni, paragonati con la media delle osservazioni del potere amilolitico nella normalità, emerge l'acquisizione che esso fondamentalmente non cambia di valore, mantenendo il limite massimo della sua attività alla III o IV diluizione.

L'interpretazione di queste grafiche è cosa quanto mai ardua. Noi vediamo che le curve del calcio e dell'acido cloridrico hanno un comportamento sovrapponibile l'una all'altra, mentre che la curva dell'acido solfocianico non dimostra apprezzabili modificazioni, ed il potere amilolitico non varia affatto. Distinguiamo quindi due gruppi di elementi a comportamento diverso. Per il primo gruppo, calcio e acido cloridrico è veramente singolare il notare come la loro concentrazione nella saliva è tanto maggiore, quanto minore è la quantità oraria della saliva stessa, e che per contro, tornano a diminuire, ossia a rientrare nel comportamento normale, quando la secrezione riprende gradatamente il tipo quantitativo fisiologico. Questo fenomeno ricorda un po' quello che avviene per l'urina in talune nefropatie acute, nelle quali, ad un periodo di anuria, succede la ricomparsa dell'urina in quantità piccole progressivamente aumentanti. Tali urine sono in genere, assai concentrate, a peso specifico alto, con un forte contenuto salino.

Benchè per il calcio e per l'acido cloridrico la parotide non rappresenti, come è per i reni, un emuntorio, è veramente interessante osservare come l'epitelio secernente si comporti nell'uno e nell'altro organo in maniera somigliante.

Ma come può venire interpretato l'aumento della eliminazione del calcio e dei cloruri nel momento della diminuzione della secrezione o nel momento della sua ricomparsa? E d'altra parte come si spiega l'assenza delle modificazioni dei due elementi caratteristici della saliva, acido solfocianico e di enzima amilolitico?

In un altro mio lavoro sull'anatomia patologica della parotide epidemica (N. 68 bis) ho messo in particolare evidenza come la lesione caratteristica di tale malattia sia fondamentalmente di natura interstiziale, peritubulare, perivasale.

L'elemento epiteliale ghiandolare è totalmente intatto quasi: in rari punti si scorgono piccole necrosi isolate di natura secondaria all'infiltrazione parvicellulare circostante. Lesioni epiteliali di altro tipo, diciamo così, autonome dallo stato del tessuto interstiziale vicino, non se ne scorgono.

Orbene, la conservazione del potere eliminatorio dell'acido solfocianico e della ptialina e l'aumento della quantità percentuale del calcio e dei cloruri sono, a mio vedere, la chiara riprova funzionale del dato anatomico suesposto: L'elemento secretorio normale non solo segrega, quando non è impedito da fattori meccanici o riflessi, saliva chimicamente normale, ma anzi, la segrega più carica di sali dell'ordinario, segno questo che la cellula risponde molto bene a verisimili stimoli patologici di ipersecrezione di sali. Quando la secrezione manca del tutto, nei casi gravi, il fenomeno può trovare spiegazione in un impedimento meccanico della secrezione e del drenaggio della saliva negli acini e nei tuboli compressi e strozzati dall'infiltrato circostante, oppure in una paralisi della attività secretiva delle cellule colpite da una inibizione funzionale riflessa.

Quando la malattia volge al termine, la cellula restata normale rientra in funzione, e ricompare allora la secrezione coi caratteri chimici suesposti.

E poichè la parotide non rappresenta un emuntorio per i due elementi in questione (infatti irrisoria è la quantità che di essi si elimina nelle 24 h. in confronto a quella che si elimina per altra via, come la renale), io non credo che al lieve aumento di eliminazione percentuale sul quale discuto, possa darsi il valore di eliminazione compensativa e vicariante della mancata o diminuita eliminazione totalitaria del calcio e del cloro durante la malattia, ed inoltre, perchè l'aumento di questi elementi, se sensibile, è pur sempre piuttosto esiguo.

In ogni caso la integrità funzionale della cellula secernente resta sempre dimostrata.

RIASSUNTO.

Lo studio del comportamento chimico della secrezione salivare della parotide nella parotide epidemica saggiato in numerosi casi, per tutto il decorso della malattia e della convalescenza, mostra importanti modificazioni della eliminazione del calcio o del cloro.

Il contenuto salivare percentuale del calcio e del cloro risulta aumentato in corrispondenza della XIV-XV giornata e quindi diminuisce lentamente per ritornare al valore normale o quasi in XXVII-XXX giornata dall'inizio della malattia.

L'acido solfocianico ed il potere amilolitico non soffrono di apprezzabili variazioni.

Questi dati, confermerebbero l'integrità funzionale dell'epitelio secernente, già dimostrata in massima anatomicamente sano, quando esso venga a trovarsi nelle condizioni meccaniche necessarie e sufficienti all'esplicazione della sua attività secretoria.

BIBLIOGRAFIA.

1) Aggazzotti. *La secrezione salivare nella marcia in montagna*: I. *Attività secretiva e funzione della saliva mista*. II. *Viscosità e reazione della saliva mista*. Arch. per le scienze mediche, V, vol. XLV, anno 1921.
2) Anrep. *Observations on augmented salivary secretion*. Journ. of Physiol., vol. 66, anno 1912.
3) Aschoff. *Anatomia patologica*.
4) Bernard. *Leçons sur les propriétés des liquides de l'organisme*. Paris, 1850.
5) Bruylant. Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique, vol. II.
6) Belhradek. *Expériences sur la cellulase et l'amilase de la salive chez dix morosus*.
7) Bauer Julius. *Kalkstoffwechsel und innere Sekretion*. Wien. med. Wochenschr., n. 34-35, anno 1922.
8) Cavazzani e Avite. *Dell'azione anche fermentativa dell'acido solfocianico verso la pepsina*. Il Policlinico, anno XIX, 1912.
9) Claik a. Shell. *The inorganic constituents of human saliva*. Proc. of the Soc. f. exp. Biol. a. Med., vol. XX, n. 8, anno 1923.
10) Carles et Delmas Marsalet. *Variation du pouvoir amylotyque de la salive au cour d'états pathologiques divers*. Cpt. R. des séances de la Soc. de Biol., vol. 91, n. 20, anno 1924.
11) Christoffersen. *Bemerkungen über die Chlorbestimmung im Blut, nach der metode Ivar Bangs*. Ugeskrift f. laeger, vol. LXXXIII, n. 34, anno 1921.
12) Citron. In Brugsch e Kraus: *Spez. Pathol. u. Therap.*
13) De Sonza. *On the elimination of the cynates*. Journ. of Physiol., XXX.
14) Dezani. *Ricerca sulla genesi dell'acido solfocianico negli animali*. Note I a IX. Arch. di farmacol. sperim., 1917-1918-1919.
15) Dezani. *Sulle pretese funzioni biologiche dell'acido solfocianico negli animali*. Arch. di Fisiologia, vol. VII, 1919.
16) De Sanctis Monaldi. *Azione di alcuni stimoli gustativi sulla velocità di secrezione e sul potere amilolitico della saliva parotidea umana*. Ibid., vol. XVIII, anno 1920.
17) D'Alise. *Ricerche sulla reazione chimica della saliva* Arch. di Scienze Biol., vol. II, anno 1921.
18) Debouquet. *Lithiase parotidienne chez l'homme. Examen chimique qualitatif d'un calcul évacué spontanément par le canal de Sténone*. Compt. R. des séances de la Soc. de Biol., vol. 87, 1922.
19) Doumer. *La conservation de l'amylase par la glicérine*. Ibid., 1922
20) Doumer. *Sur le pouvoir amylotitique moléculaire de la salive*. Ibid., vol. LXXXIX, n. 25, anno 1923.
21) Dopter et Repaci. Arch. de Méd. Expériment., sept. 1909.
22) Dopter. *Traité de Path. Méd. di* Sergent, vol. XVI.
23) Eberle. Cit. da Cl. Bernard: *Leçons sur les propriétés des liquides de l'organisme*.
24) Edinger u. Clemens. *Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Rrodanverbindungen in Tierkorper*. Zeitschr. f. Klin., Med.
25) Eiselt. Cit. da Dezani.
26) Enriquez et Guttmann. *Nouveau Traité de Path. Int.*, 1926.
27) Fredich. Cit. da Crober.
28) Frank. Cit. da Oppenheimer: *Handb. der Biochemie*, vol. II, 1908.
29) Fleckseder. *Einige Beobacthungen am gemischten Speichel von Gesunden und Kranken*.

30) FUSE NOBUYOSCHY. *Klin. Mitteilung den Fermentgehalt des Sclaugenspeichel.* Journ. of Bioch., 1923.
31) GSCHEIDLEN. *Rhodannachweis - Maly's Jabresberichte,* 1874.
32) ID. *Ueber das konstante Vorkommen einer Schwefelyanverbindung.* Pfluger's Arch., vol. XIV, 1876.
33) GROBER. *Ueber den wechselndes Rhodangehalt des Speichels und seine Ursachen beim Gesunden und Kranken.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. LXIX, 1901.
34) GAMNA. Cit. da FOÀ: *Tratt. di Anat. Pat.,* vol. IV.
35) HAMMERBACHER. Cit. da CAVAZZANI e AVITE.
36) HOLMBERG. *Einwirkung v. Kaliumjodid auf die Verzuckerung der Stärke durch verschiedene Amylasen.* Biochem. Zeitsch., vol. 145, 1924.
37) HYMANSON a. DAVIDSON. *The saliva of the nursling.* Americ. Journ. of dis. of childr., vol. XXV, anno 1923.
38) HUDELO. *Tr. di Med. e Terap. di* GILBERT e THOINOT.
39) KELLER. Malys Jahresberichte, 1900.
40) KRUGER. *Ueber den Schwefelcyansauregehalt des Speichels beim Menschen.* Zeitschr. f. Biol., Bd. XXXVII, 1899.
41) JACOBSEN et PALSBERG. *Recherches sur la téneur en chlorures du plasma au cours de divers états pathologiques.* Cpt. R. d. Séances de la Soc. de Biol., vol. LXXXIV, n. 19, anno 1921.
42) KLOTZ. Cit. da MOHR u. STAHELIN: *Infectinkrank.*
43) LEHMANN. *Lerhb. der Physiol. Chemie,* vol. II, 1885.
44) LUSSANA. *Opuscoli Fisiologici,* vol. II, Padova, 1875.
45) LEWIS, HOWARO UPPEGRAFF. *The organic constituents of the saliva.* Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med., vol. XX, n. 3, anno 1922.
46) LEVY (ROBERT). *Sur la teneur en chlor du sang et des liquides interstitiels après administration de* KCl *et* $CaCl_2$ Cpt. R. d. Séances de la Soc. de Biol., vol. LXXXVI, anno 1922.
47) MITSCHERLICH. Poggendorf Annales, vol. XXVII, 1833.
48) MUCK. Münch. med. Wochenschr., 1900.
49) MARINOTTI. Recens. dal Centralblatt für Allgm. Path., Bd. VIII, 1897.
50) MUNK. Deutsch. med. Wochenschr., 1877.
51) MENDEL a. SCHNEIDER. *On the sulfocynide content of human saliva.* Americ. Journ. of Physiol., vol. IV, 1901.
52) MCCLELLAND. *The influence of various stimuli hupon human saliva.* Ibid., 1922.
53) MAEWSCKY. *The simpathetic innervation, and the process of normal salivary secretion.* Journ. of Physiol., vol. LVII, n. 5, anno 1923.
54) MORRIS a. JERSEY. *Chemical constituents of saliva, as indices of glandular activity.* Journ. of Biol. Chem., vol. LXVI, n. 1, anno 1923.
55) MAESTRINI. *Sur la ripartition du pouvoir amylolytique de la salive humaine mixte, après ébullition.* Arch. Ital. de Biol., vol. LXXIII, 1923.
56) MORRIS a. WAY. *Further observation on chemical constituents of saliva.* Journ. of Biol. Chem., 1924.
57) MYERS. *Chemical changes in the blood in disease:* VII. *Chlorides.* Journ. of laborat. Clin. Med., 1920.
58) MANDEL u. STEUDEL. *Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung.* Berlin. u. Leipzig, Vereinig wiss. Verl. Walter d. Gruiter & C., 1921.
59) NICOLAS e DUBIEF. Cit. da DEZANI.
60) NICONY. *Salivars secretion in infants.* Biochem. Journ., vol. XVI, n. 13, anno 1922.
61) OELH. Cit. da GSCHEIDEN: Pfluger's Arch., Bd. Civ.
62) PETTENKOFER. *Ueber den Schwefelcyan-Gehalt des Menschlichen Speichels.* Buchennrs Repert. f. die Pharm., vol. 1848.
63) PAULI e JUNGAMANN. Semaine médicale, 1903.
64) PASTORE. *Azione della saliva sull'amido in presenza di succo gastrico, e di succo pancreatico.* Atti della R. Accademia dei Lincei, vol. 29, serie 5, fasc. 7-8, pag. 271 a 273, anno 1920.
65) POHELE. *Ueber die Wasserstoffionenkoncentration der menschlichen Mundflussigkeit.* Deutsch Monatschr. f. Zanheilk. anno 1922.

66) PRIGGE. *Die Fehler der Chlorbestimmung nach der Bangschen Mikromethode.* Bioch Zeitschr., vol. CXXX, fasc. 4 a 6, anno 1922.

67) ROSSI. Cit. da DEZANI.

68) ROCCHI F. *Parotite epidemica. Tentalivi di riproduzione sperimentale negli animali e ricerche sulla secrezione salivare.* Policlinico, Sez. medica, n. 11, 1929.

68-bis) ID. *Contibuto all'anatomia patologica della parotite epidemica.* Arch. di Biologia, 1929, vol. VI, f. III.

69) REISSNER. *Eine leicht auzzüfrende quantitative Rhodanbestimnung im Speichel und Pathologische Zustände.* Ergebn. d. ges. Zahnneilk., vol. VI, fasc. 314, pag. 297-328, anno 1921.

70) RIEGER. *The estimation of chlorides in whole blood.* Journ. of laborat. a. clin. Med., vol. VI, 1920.

71) SCHMANO. Cit. da CAVAZZANI e AVITE.

72) SACCHETTI. *Dell'acido solfocicoico.* Biochimica e Terapia sperimentale, anno 1914.

73) SCHEUNERT u. TRATMANN. *Zum Studium der Speichelsecretion.* II. *Ueber die Secretion der Parotis u. Mandibularis des Schafes.* Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol., volume CXCII, fasc. I a 3, anno 1921. — I. *Ueber d. Sekretion der Parotis des Pferdes.* — III. *Kritik u. Schlussfolgerungen.*

74) SMIRNOFF. *La secrezione della ghiandola parotide nell'uomo* (testo in lingua russa). Med. Westrik, n. 2 a 4, anno 1922.

75) SINGELNSTEIN. *Ein Beiträg zur Lösung der Rhodanfrage.* Ergebn. d. ges. Zanheilk., vol. VII, 1923.

76) SZENES. *Ueber Kalkrelation im Blut.* Mitt. a. d. grengeb. d. Med. u. Chir., vol. 33, anno 1921.

77) SCOTTMÜLLER. Cit. da NOTHAGEL.

78) SOLTMANN. Jaber. f. Kinderheilkunde, 12.

79) TREVIRANUS. *Biologie oder Physiologie der jebenden Mature*, vol. IV, Gottingen, 1814.

80) TIEDEMANN u. GMELIN. *Die Verdauung nach Versuchen*, vol. I, Heidelberg, 1826.

81) TEZNER. *Variation physiologique de position de la salive.* Arch. Internat. de Physiol., vol. II.

82) TREUPEL e EDINGER. Cit. da CAVAZZANI e AVITE.

83) TIEGERSTEDT. *Lehrb. Physiol. des Menschen.*, vol. I, Leipzig, 1919.

84) TEISSIER et E. SMEIN. *Nouveau traité de Méd. par* ROGER, WIDAL, TEISSIER.

85) URE. Cit. da GROBER.

86) UPDEGRAFF a. HOWARD. *A quantitative study of some organic constituents of the saliva.* Journ. of Biol. Chem., vol. LXI, n. 3, anno 1924.

87) VAN SETTEN. Cit. da GROBER.

88) VAN KALKAR. Cit. da DEZANI.

89) WRIGT. Cit. da CL. BERNARD: *Leçons de physiologie expérimentale*, vol. II, Paris, 1856.

90) WETMORE. *Determination of chlorides in blood.* Journ. of Biol. Chem., vol. VL, 1920.

91) WETZEL. *Ueber die bei Chlorbestimmung in organischen Substanzen durch veraschnung möglichen Chlorverluste und derem Vermeidung.* Arb. a. d. Reichegesundh. vol. LIII, anno 1920.

92) YAKUBOWITSCH. *Die saliva.* Inaug. Dissert. Dorpati, 1848.

II.

INSTITUT PASTEUR - SERVICE DE M. LE PROF. SALIMBENI

La Chemioterapia della rabbia.

per il dott. LUIGI BARCHI (Suzzara).

Nei primi albori della civiltà la chemioterapia della rabbia ha interessato tutti i più eletti ingegni e suscitato nel corso dei secoli le più accese polemiche; oggi pare abbia perduto ogni potere di attrazione in coloro che si dedicano allo studio dei problemi della terribile malattia.

La bibliografia moderna su questo soggetto è molto limitata.

Esistono parecchie sostanze chimiche scoperte in questi ultimi anni di cui non ci si è data la pena di stabilire il valore farmacologico *in vivo* ed *in vitro* nei riguardi dell'infezione rabbica.

Questa apatia verso i problemi chemioterapici data da quando Pasteur coi suoi allievi Roux, Chamberland, Thuiller fecero colla scoperta del vaccino un passo quale l'umanità non aveva saputo compiere attaverso qualche millennio di strane induzioni e di studii severi.

Da allora tutte le ricerche più ardite degli studiosi della rabbia hanno avuto questo unico indirizzo: curare la malattia attraverso il metodo dell'immunizzazione e scrutare i problemi rabbici nei molteplici problemi annessi.

La ragione evidente di questo deciso orientamento va ricercata negli effetti benefici stessi ottenuti col metodo Pasteuriano; l'essersi cioè diradati in maniera sorprendente i casi di morte.

Questo fatto di per sè notevole come chiaro, e l'avere per giunta la moderna profilassi voluta dai Governi ed applicata con rigore, diminuiti i casi di infezione, spiega come l'assillo per la cura del grave morbo abbia cessato di tormentare gli ingegni nella ricerca dei nuovi e più sicuri rimedii.

Però l'abbandono della chemioterapia della rabbia non è ritenuto giustificato: Pasteur stesso avvertiva di non disertare questo campo di indagini dato che l'ipotesi per spiegare l'azione del suo vaccino non riposava su delle ragioni di immunità umorali o istogene ma su delle basi squisitamente chimiche. Egli riteneva che il virus rabido fosse composto di due sostanze diverse (comunicazione alla « Académie des sciences », 28 ott. 1885) e che a lato di quello che è vivente e che è capace di pullulare nel sistema nervoso ce ne fosse un'altra che non è vivente e quindi chimica, che ha la facoltà, quando sia in proporzioni convenienti, di arrestare lo sviluppo della prima sostanza.

Quest'ipotesi non è per nulla strana poichè la batteriologia c'insegna che molti microbi producono nei loro terreni di cultura delle sostanze chimiche capaci di impedire il loro proprio sviluppo.

E se è giusto il pensiero di recentissimi Autori (Babes ecc.) i quali hanno dimostrato che si può ottenere l'immunità contro la rabbia colla semplice iniezione di midolla di animali sani, indubbiamente l'ipotesi di Pasteur ne avrebbe una quasi dimostrazione.

D'altronde anche dopo la mirabile scoperta di Pasteur il problema della terapia della rabbia non può considerarsi completamente risolto.

Com'è notorio questo trattamento non ha che un valore profilattico; a malattia dichiarata il vaccino somministrato anche a dosi massive e per via endovenosa non produce alcun effetto; ed anche nel senso preventivo s'è dimostrato in qualche caso di nessuna efficacia, massime trattandosi di ferite gravi come quelle inferte dai lupi, o in prossimità di centri nervosi. Inoltre non bisogna passar sotto silenzio gli inconvenienti quasi sempre benigni e rarissimamente mortali prodotti dal vaccino stesso, quali l'orticaria, fenomeni gravi d'anafilassi, paresi e paralisi post-vaccinica.

Quindi lo studio della chemioterapia non merita di esser messo in bando se non foss'altro che per acquisire alla scienza la certezza che per via chimica la cura non può venire aggredita, dato che anche le conclusioni negative hanno il loro valore nel campo dell'indagine.

Prima di esporre i nostri contributi sperimentali, sarebbe opportuno riassumere, sia pure in rapida sintesi, il lavoro sulla chemioterapia compiuto attraverso i vari anni; ma per esigenze di spazio, dobbiamo limitarci a ricordare solo le ultime ricerche chemioterapiche.

L'americano Moon nel 1913 e successivamente nel 1915 riferì di avere trovato nel chinino una sostanza atta a guarire la rabbia. Le esperienze di controllo condotte da Cunnings, da Frottinghan Halliday, Krumwiede e Mann non poterono che smentire tali asserzioni.

Malcoln, Harkins di Filadelfia esperimentarono nel 1925 il violetto di genziana, il tartaro bismutato potassico, il cloridrato di etilidrocupreina, il cloridrato di chinina ed urea, il mercuriocromo 220 solubile; ma l'apparizione dei sintomi e la morte dei conigli così trattati coincisero con quelli dei controlli.

Per finire questa enumerazione di sostanze chimiche adoperate con intenti curativi nella lissa, ricordiamo il sublimato corrosivo e l'acido fenico.

Alcuni autori riferiscono che l'iniezione endovenosa delle due predette sostanze ha la virtù di far cessare per qualche ora le manifestazioni cliniche della malattia e di prolungare la vita di uno o due giorni; ma nessuno, nè nell'uomo, nè negli animali, ha potuto constatare mai un caso di guarigione.

Tanto per completare il quadro delle sostanze esperimentate, pure con esito negativo, aggiungiamo: l'ammoniaca, il rame, il tartaro stibiato, la foglia di calabara, la datura stramonio, l'aschich, la coloquintide, l'aglio, l'assenzio, lo jaborandi, la curcuma. I due metalli stagno e piombo per quanto ci consta non sono stati mai adoperati, come pure non ancora sperimentate le soluzioni colloidali dei metalli e dei metalloidi, e sono precisamente queste ultime sostanze che hanno fatto oggetto delle mie ricerche.

Contributo sperimentale.

È all'Istituto Pasteur che ho avuto l'onore di condurre le mie indagini sotto la guida del prof. Salimbeni, cui mi è grato in queste pagine esprimere la mia riconoscenza, avendomi sorretto col suo consiglio e messo a disposizione tutto il materiale del suo laboratorio.

Noi abbiamo lavorato su quattro sostanze: il piombo, lo stagno, l'antimonio e l'arsenico. Le prime due come già si è detto non erano state ancora provate nella rabbia e la conoscenza della loro azione farmacologica, anche se nulla, valeva la pena di essere seriamente studiata.

Le quattro sostanze anzidette noi le abbiamo esperimentate anche sotto forma di colloidi, per vedere se i metalli e i metalloidi colloidali — che nelle malattie infettive hanno un'azione così complessa e così importante — potevano avere anche sulla rabbia un qualche effetto.

Per un altro ordine di idee noi siamo stati condotti alla scelta di queste quattro sostanze. Nell'estate del 1923 mi fu dato di constatare un fatto assai strano. Un cane divenuto all'improvviso arrabbiato aveva morso varii altri cani prima di venir ucciso. Questi furono tutti affetti di idrofobia ad eccezione di uno che qualche giorno prima aveva ricevuto da un cacciatore maldestro una scarica di pallini da caccia. Di ritorno a Bologna io raccontai la cosa ad un mio amico veterinario, il dott. Durante, che aveva osservato un caso analogo.

Egli ne era rimasto talmente colpito, che aveva iniettato in alcuni cuccioli dei pallini da caccia, poi li aveva fatti mordere da un cane arrabbiato. Otto mesi più tardi i cuccioli in osservazione non avevano ancora presentato alcun sintomo di rabbia. In breve noi ci mettemmo a lavorare assieme nei laboratori del professore Lanfranchi di Bologna.

Iniettammo a due gruppi di cani dei pallini da caccia; il primo fu iniettato con virus fisso sotto la dura madre, il secondo con virus di strada per inoculazione endo-oculare. Unico risultato: gli animali così trattati tanto nella prima che nella seconda serie morirono qualche giorno dopo i due cani di controllo.

Continuai da solo più tardi le esperienze a Padova e su un coniglio che inoculai di virus fisso previa trapanazione cranica ottenni la morte sei giorni dopo il decesso del controllo.

I risultati di queste esperienze non furono molto brillanti, ma rigorosamente parlando non potevano smentire le ricerche del dott. Durante, perchè tanto quelle di Bologna quanto quelle di Padova non erano esattamente sovrapponibili a quelle eseguite dal Durante sui cuccioli.

Invero l'infezione prodotta per trapanazione intracranica e per iniezione endo-oculare, specie poi se fatta con virus fisso, non possono esattamente confrontarsi coll'infezione prodotta naturalmente dalla morsicatura di un cane arrabbiato.

La conoscenza che in questi ultimi anni è venuta profondendosi sulla proprietà che i metalli pesanti hanno di fissarsi sulla cellula nervosa, la possibilità per questa fissazione di rendere la cellula nervosa insensibile al virus rabido, le scoperte fatte dagli inglesi, successivamente alle mie prime ricerche, relative alla proprietà litica del piombo sulle cellule embrionali e

di neoformazione, furono delle considerazioni che mi hanno spinto maggiormente a continuare le mie ricerche, non appena ne ebbi la materiale possibilità.

L'assorbimento degli elementi contenenti dei pallini da caccia è minima, perchè anche quando sono iniettati nella cavità peritoneale vengono rapidamente avvolti da fibrina ed avviluppati da aderenze e da sostanze connettivali.

Io perciò ho pensato se con delle soluzioni colloidali e coi sali corrispondenti fosse possibile ottenere dei risultati meno incerti.

Per il piombo ho scelto l'acetato neutro di soluzione 0.50 %, e il piombo colloidale a 0.07 % e a 0.05 %. Per l'antimonio, il tartaro stibiato in soluzione al 0.050 % e il solfuro d'antimonio colloidale all'1 o al 2 ‰. Per l'arsenico, l'arseniato di sodio al 0.50 ‰ e il solfuro d'arsenico colloidale al 0.50 o all'1 ‰. Per lo stagno: lo stagno colloidale al 0.5 ‰.

Le iniezioni furono sempre fatte per via endovenosa. A due conigli vennero introdotti nel peritoneo ed in mezzo ai muscoli delle coscie vari grammi di pallini da caccia a mezzo di un trequarti. In seguito ho loro iniettato le diverse soluzioni adoperate separatamente per gli altri, allo scopo di vedere se l'azione di tutte queste sostanze assommate differisse da quelle che si producevano isolatamente.

Ecco i risultati ottenuti sul primo lotto di conigli. Gli animali che avevano subìto il trattamento assieme ai controlli furono inoculati lo stesso giorno per via inframuscolare colla stessa quantità di virus fisso dal Viola, che io qui ringrazio vivamente.

⁂

Le conclusioni che si possono trarre da queste prime ricerche non hanno che un valore molto limitato. La morte di molti animali avvenuta in corso di esperienza per malattie intercorrenti ha disturbato lo svolgersi delle ricerche e reso difficile la lettura dei risultati. Ad ogni modo noi possiamo concludere che nè l'acetato neutro di piombo, nè il piombo colloidale hanno alcun valore terapeutico sia nel periodo di incubazione che a rabbia manifesta. Il coniglio trattato col tartaro stibiato, pur non essendo morto di rabbia ma di malattia intercorrente, non ci consiglia di continuare le esperienze sul tartaro stibiato perchè tale sale è stato da altri autori ripetutamente sperimentato sempre con esito negativo.

Nei due conigli che avevano ricevuto pallini da caccia comperati sul mercato parigino e che inoltre erano stati trattati con tutte le soluzioni iniettate separatamente agli altri, il primo morì sedici giorni dopo il coniglio controllo per nefrite e gastroenterite saturnina; il secondo sopravisse all'infezione, solo fra i conigli sottoposti al trattamento. Inoculato una seconda volta con virus di strada e per via endooculare, moriva qualche giorno dopo ma non per rabbia. Noi avremmo dato un certo valore a quanto abbiamo or ora detto se due dei tre conigli controlli non fossero sfuggiti alla malattia.

Accenniamo così di sfuggita: questi due conigli controlli furono qualche mese dopo inoculati per via endooculare di virus di cane ma a tutt'oggi essi si presentano in istato di eccellente salute dimostrando una refrattarietà insolita nel coniglio all'infezione rabida. L'aver superato la prima infezione può aver in loro prodotto una notevole immunità nei riguardi della lissa?

I conigli trattati coll'arsenico colloidale, col solfuro d'antimonio colloidale, morirono rispettivamente 24 giorni e 13 giorni dopo la morte del coniglio controllo n. 89; ma non permettono di tirare alcuna conclusione perchè il loro decesso era avvenuto per malattia intercorrente e non a distanza tale da poterli considerare sfuggiti all'infezione rabida.

Per questa ragione noi volemmo fare un secondo gruppo di ricerche su un lotto di 14 conigli esperimentando soltanto l'arsenico colloidale, l'antimonio colloidale e i pallini da caccia, praticando l'infezione rabida per tre diverse vie: la intramuscolare, l'intracranica e la endooculare e servendoci non di virus fisso ma di virus di cane.

Le iniezioni furono fatte sempre per via endovenosa e i pallini da caccia furono introdotti eseguendo delle laparotomie e delle larghe incisioni dei muscoli delle coscie.

Eccone i risultati:

Sostanza esperimentata	N. del coniglio	Peso del coniglio all'inizio del trattamento Kg.	Data dell'inizio del trattamento	N. complessivo delle iniez. avanti	Peso coniglio nel giorno della inoculazione: Kg.	Data dell'iniezione virus	Via seguita	N. delle iniez. o interventi dopo l'inoculazione	Dose complessiva della sostanza introdotta g.	Comparsa dei primi segni di rabbia	Data della morte	Note ed osservazioni
Solfuro d'arsenico colloidale	1	2 270	18-IV-29	12	2.400	29-V	Sottomeningea	3	0.0267	7-VI	12-VI	
Id.	2	1 920	17-IV-29	11	2.400	29-V	Endooculare	3	0.026	8-VI	17-VI	
Id.	3	1.630	22-IV-29	12	2.400	29-V	Intramuscolare	3	0.024	13-VI	19-VI	
Id.	4	2 650	27-IV-29	3	2 770	29-V	Intramuscolare	3	0.015	11-VI	17-VI	
Solfuro di antimonio colloidale	5	2.270	18-IV-29	12	2.000	29-V	Sottomeningea	3	0.042	5-VI	7-VI	
Id.		2.560	22-IV-29	12	2.750	29-V	Endooculare	3	0.042	11-VI	15-VI	
Id.	7	2.300	8-V-29	9	2.170	29 V	Intramuscolare	1	0 025		2-VI	(1)
Pallini da caccia	8	2 400	18-IV-29	3	2.850	29-V	Trapanazione cranica		45	5-VI	9-VI	
Id.	9	2.230	22-IV-29	3	2 750	29-V	Endooculare		45	21-VI	29-VI	
Id.	10	2.400	22-IV-29	3	2.300	29-V	Intramuscolare		45	8-VI	16 VI	
Id.	11	2.300	24-IV-29	3	2.200	29-V	Intramuscolare		45	12-VI	16-VI	
Conigli controlli	12				2.410	29-V	Sottomeningea			6-VI 29	10-VI 29	
Id.	13				2.030	29-V	Endooculare					(2)
Id.	14				1 800	29-V	Intramuscolare			12-IV 29	17-VI 29	

(1) A differenza di tutti gli altri conigli che muoiono presentando segni classici di rabbia e la necroscopia dei quali dà esito completamente negativo per quanto riguarda gli organi dell'addome e del torace, questo coniglio decede senza presentare alcun segno di rabbia e l'autopsia mette in evidenza una epatizzazione al polmone sinistro, cui deve essere imputata la morte dell'animale.

(2) Il coniglio alla data del presente lavoro è tuttora vivente.

Sostanze esperimentali	N. del coniglio	Peso all'inizio delle ricerche Kg.	Data inizio somministraz. sostanza	N. complessivo iniez. avanti inoculazioni	Peso conigli giorno inoculazione del virus	Data inoculazione del virus	N. iniezioni dopo inoculazione del virus	Dose complessiva g.	Comparsa primi sintomi della rabbia	Data della morte	Osservazioni
Piombo colloidale	88	2.050	13 III-29	3	2.020	17-III	4	0.06	3-IV sera	4-IV mattino	(1)
Acetato neutro di piombo	75	3.000	8-II-29	9	3.150	17-III	4	0.13	-IV	4-IV	(2)
Solfuro d'antimonio colloidale	58	3.150	4-II-29	12	3.100	17-III	6	0.06		15-IV	(3)
Tartaro stibiato	72	2.100	6-II-29	7	1.750	17-III	1	0.06		22-III	(4)
Stagno colloidale	76	2.260	13-II-29	10	2.790	17-III	3	0.012	26-III	29-III	(5)
Arsenico colloidale	51	3.550	4-II-29	10	3.310	17-III	10	0.05		26-IV	(6)
Arseniato di sodio	71	2.700	6-II-29	10	3.030	17-II	5	0.032	29-III mattino	30-III sera	(7)
Pallini da caccia	74	2.500	8-II-29	35	2.030	17-III	5	35		18-IV	(8)
Tartaro stibiato			23-II-29	1				0.01			
Stagno colloidale			25-II-29	1				0.001			
Piombo colloidale			7-II-29	1			1	0.025			
Solfarsenico colloidale			5-III-29	1				0.03			
Antimonio colloidale			25-III-29				2	0.004			
Pallini da caccia	73	2.300	8-II-29	5	2.200	17-III	2	45		3 IV-29	(8)
Stagno colloidale			5-III-29	1				0.001			
Solfuro d'arsenico colloidale			7-III-29	1				0.002			
Solfuro d'antimonio colloidale			27-II-29	1			2	0.01			
Piombo colloidale			18-II-29	2			1	0.026			
CONTROLLI											
	89				2.030	17-III			29-III	2 IV	
	90				2.180	17-III					tuttora vivente
	91				2.100	17-III					ancora vivente

(1) La necroscopia macroscopica del cervello, del torace e dell'addome non rileva nulla di patologico. Alcune goccie di sangue, prelevate dal cuore e messe in brodo di cultura non danno esito a sviluppo di alcuna colonia.

Un secondo coniglio trattato pure col piombo colloidale muore, in corso di esperienza e prima di essere inoculato con virus fisso, per saturnismo.

(2) Alla necroscopia: nulla di notevole all'addome ed al torace.

Un altro coniglio è pure trattato coll'acetato di piombo ma avanti l'inoculazione della rabbia muore per edema polmonare, congestione acuta del fegato e della milza.

(3) Muore senza presentare alcun segno clinico di rabbia. La necroscopia e gli esami batteriologici eseguiti dimostrano che la causa della morte è dovuta a setticemia da pasteurella.

(4) La morte del coniglio non può imputarsi alla rabbia della quale non ha presentato alcuna manifestazione, ma a cachessia e pleuropolmonite finale.

(5) Un secondo coniglio, trattato collo stagno colloidale, muore prima di ricevere l'inoculazione del virus, per meningite consecutiva ad infestazione da «Acarus scabiei».

(6) Muore all'improvviso e senza presentare sintomi di rabbia. Alla necroscopia si osservano zone ulcero-caseose a carico dell'apparato respiratorio e disseminazione di tubercoli nel fegato. Si esegue un'emulsione col cervello e colla midolla allungata; viene iniettata in altro coniglio che non muore per rabbia.

(7) Il decesso del coniglio non è dovuto alla rabbia, ma a cachessia progressiva da gastroenterite e nefrite saturnino-arsenicale.

(8) Il coniglio a distanza di due mesi e dodici giorni dall'inoculazione non presenta alcun segno di rabbia, anzi aumenta il peso corporeo sino a raggiungere Kg. 2.500. Viene inoculato una seconda volta con virus da strada in entrambi gli occhi, il giorno 29-V-1929. Muore cinque giorni dopo senza presentare alcun segno clinico di rabbia. Alla necroscopia si nota il peritoneo iperemico, congestione acuta di entrambi i polmoni con copioso versamento ematico nelle due cavità pleuriche.

Quali deduzioni ne possiamo trarre? Come le altre sostanze esperimentate, l'arsenico colloidale e l'antimonio non esplicano sul decorso della rabbia alcuna influenza nè nel periodo di incubazione nè in quello della malattia manifesta.

A proposito dei pallini di piombo si può osservare che il coniglio morto per ultimo e dieci giorni dopo il decesso del penultimo è stato uno dei conigli che aveva ricevuto l'introduzione dei pallini da caccia. Il fatto sarebbe certamente notevole se il controllo corrispondente non fosse alla data presente ancora vivente.

L'esperienza del dott. Durante e quelle fatte in collaborazione, nel corso delle quali noi abbiamo osservato un ritardo costante benchè assai breve nella comparsa della morte, devono essere spiegate per una semplice mancata infezione o con ragioni di resistenza individuale o per cause accidentali? Noi lo riteniamo probabile per quanto non abbastanza provato.

Noi non possiamo infirmare completamente l'esperienza del dott. Durante perchè noi non abbiamo operato, nelle ricerche che abbiamo or ora esposto, nelle sue stesse condizioni e perchè la composizione dei pallini da caccia, quali si acquistano sul mercato, è variabile da paese a paese e da fabbrica a fabbrica sia per la qualità, sia per la quantità degli elementi che li compongono.

Alle analisi chimiche che io ho eseguito non ho trovato che dello stagno, del piombo, dell'antimonio, dell'arsenico allo stato di elementi. Ma se altre analisi fossero state istituite su dei campioni provenienti da altre fabbriche, esse avrebbero certamente dato dei risultati differenti. Basta domandare ai fabbricanti notizie sulle materie prime di cui essi si servono, per essere convinti. In una parola i pallini da caccia adoperati dal dott. Durante e da me nelle esperienze fatte in Italia potevano contenere delle sostanze alle quali si potrebbe forse attribuire ciò che il dott. Durante ha osservato nel corso delle sue ricerche.

Tanto unicamente per titolo scientifico e per ragionamento rigoroso e logico e non per trarre delle deduzioni che non avrebbero per fondamento la constatazione di alcun fatto reale.

CONCLUSIONE.

Il piombo, l'antimonio, lo stagno, l'arsenico allo stato di elementi, allo stato di soluzione colloidale, l'acetato neutro di piombo, l'arseniato di sodio non hanno alcuna influenza nella rabbia, così durante il periodo di incubazione che a malattia clinicamente evidente.

Quale rimane dunque il compito della chemioterapia nella rabbia? Per quello che noi conosciamo nessuna sostanza chimica fra quelle esperimentate può contendere il corso fatale del morbo nè in senso preventivo, nè curativo.

Ciò che unicamente possiamo attenderci da malattia conclamata, non è che di lenire le sofferenze atroci di coloro cui già attende morte sicura: al che soccorrono il curaro, l'oppio coi suoi derivati e il cloralio.

Non è detta però l'ultima parola.

Se millenni di sforzi tenaci hanno dato sì scarso frutto, non è esaurita

tuttavia nell'uomo la volontà ferrea di raggiungere una meta, e la natura è ben lungi dall'aver dispiegati a noi i suoi misteri, svelate le sue infinite energie.

Parigi, 1-VIII-1929.

BIBLIOGRAFIA.

BAUDOT M. *Essais antiydrophobiques.* Grénoble, 1770.

GORCY M. *Recherches historiques et pratiques sur la rage.* Paris, 1821.

DUMERIL M. A. *Un chapitre de l'histoire de la rage.* Mémoire de l'Académie des Sciences, 1887.

NUGET CHRISTOPHER. *An essay on the hydrophobia.* M. D. in Bath., London, 1755.

TIZZONI e BONGIOVANNI. *Il radio e la rabbia.* Zanichelli, Bologna, 1908.

ARRIGONI ANTONIO. *Osservazioni intorno alla malattia della rabbia.* Galeazzi, 17.

CALABRESE ALFONSO. *Sull'azione del radio sul virus rabido.* Riforma medica, n. 2, 1902.

DANYSZ I. *De l'action du radium sur le virus rabique.* Annales Institut Pasteur, 1906, pag. 206.

BABES V. *Traité de la rage.* Paris, 1912.

REMLINGER. *Un cas de guérison spontanée de la rage à virus fixe chez le lapin. Inoculation sous dure-mérienne.* Annales Pasteur, XXXIII, october 1919.

CORNWALL J. W. *Réactions anaphilactiques au cours du traitement antirabique.* Iridian Journal Med. Research, VI, janv. 1919.

HARKING MALCOLM J. *Chemotherapeutic studies in rabies.* Jour. American Med. Assoc., L. XXXIV, 13-VI-1925.

TONINI ROMANO. *Un caso di idrofobia guarito col 606.* Policlinico, 14 luglio, 1910.

ARZT LÉOPOLD. *Essais de traitement de la rage humaine par le salvarsan.* Wien. Klin. Wochenschr, XXX, 20 nov., 17.

REMLINGER. *Sur un lapin naturallement réfractaire à la rage.* C. R. Société Biologie, T. LXXXI, 23-II-1918.

SEMPLE D. *On the nature of rabies and antirabic traitement.* British Med. Journ., 13 sept. 1919.

REHNS. *Sur quelques effets des rayons de radium.* Compt. r. de la Soc. de Biologie, 18 mars, 1905.

NOVI I. *Effetti del radio sulla rabbia e sul virus rabido.* R. Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna « Memorie III Serie, IV.

BARDON HUBERT. *Paralysie consecutive au traitement de la rage.* Thèse méd. Lyon, 1915-1916.

PASTEUR L. *Méthode pour prevenir la rage.* Académie des Sciences, 26 oct. 1918.

PASTEUR L., CHAMBERLAND et ROUX. *Sur une maladie provoquée par la salive d'un enfant mort de rage.* Compt. rendu de l'Acad. des Sciences, 24 janvier, 1881.

FRIEDBERGER E. and SACHS F. Ztschr. Immunitatsforsch u. exper. Therap., I, 161, 1908.

MOON V. H. Journ. Infect. dis., 13, 165, 1913

ID. Ibid., 16, 58, 1915.

KRUNWIEAE J. C. and MAIN A. G. Ibid., 16, 24, 1915.

JAVAL. *Diagnostic de la cause de la cecité par l'emploi du radium* « Rec. Ophital », pag. 675, Acad. de Med., 15-IV.

PUNTONI V. *La pluralità del virus rabico.* Ann. d'Igiene, anno XXXI, genn. 1921.

ID. *La tossicità dei vaccini antirabici.* Ibid., apr. 1921.

SCHUFFER F. *Un ventennio di cura antirabbica Pasteur nell'Istituto « Pietro Gromo » di Firenze* (1899-1918).

G. VIOLA. *Sul virus rabico.*

L. BARCHI. *Nota preventiva su alcuni tentativi di chemioterapia della rabbia.* Bollettino Soc. Med., fasc. I, genn., 1926.

PASTEUR L. *Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage.* Compt. rendu de l'Acad. des Sciences, t. XCVIII, 1889.

PASTEUR, CHAMBÉRLAND et ROUX. *Nouvelle communication sur la rage.* Ibid., t. XCVIII, 1889.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti nel sangue delle anemie sperimentali e cliniche.

Dott. S. MARINO, aiuto e libero docente.

Lo studio dei lipoidi del sangue in questi ultimi anni è stato oggetto di numerose ricerche; specie dopo che è stato messo in evidenza che alcuni di essi, come i fosfatidi, posseggono azione prevalentemente emolitica, mentre altri, come la colesterina, azione antiemolitica.

La quantità dei lipoidi nel sangue varia in relazione a condizioni diverse, ma, più che la loro concentrazione assoluta, ha importanza il rapporto nel quale essi stanno. Si ammette che fra fosfatidi e colesterina del sangue esiste un rapporto costante, come hanno confermato recenti ricerche condotte da Terroine (1), Bloor (2), Wacker e Hueck (3) nell'alimentazione unilaterale e nel digiuno.

Il globulo rosso mantiene la sua integrità finchè l'equilibrio del rapporto fosfatidi-colesterina resta costante; si emolizza invece quando avviene la rottura di questo equilibrio, dando luogo ad anemie emolitiche più o meno profonde, a secondo la causa che le produce.

Brinkman (4) recentemente ha confermato questi dati ed ha fissato alcuni punti molto importanti nella produzione della emolisi fisiologica.

Questo A. lavando i globuli rossi in soluzione salina equilibrata o in soluzione di fosfati e di solfati, avrebbe ottenuto i risultati seguenti:

1) che aumenta la resistenza osmotica dei globuli rossi;

2) che tale proprietà è dovuta alla dissoluzione nella soluzione di lavaggio dei lipoidi dello strato periferico dei globuli rossi;

3) che la lecitina del plasma sanguigno assorbita dai globuli rossi ne diminuisce, mentre la colesterina ne aumenta la resistenza.

Infatti nel liquido di lavaggio dei globuli rossi si riscontrano sostanze solubili in alcool ed etere « fosfatidi », che hanno la proprietà di abbassare la resistenza globulare.

---

(1) Cit. da BRINKMAN: Arch. Nierland., *Physiol. de l'homme et des animaux*, 1922.
(2) Journ. Biol. Chem., 1916.
(3) Bioch. Zeitschr., 1919.
(4) L. c.

Inoltre i globuli rossi, divenuti più resistenti in seguito a lavaggio, riacquistano nel loro siero la resistenza primitiva. Questa proprietà del siero di abbassare la resistenza dei globuli rossi è attribuita a sostanze estraibili in alcool ed in etere. Molto dimostrativi e che si possono paragonare con quelli suaccennati sono anche i risultati ottenuti in ricerche sperimentali sulla resistenza globulare, eseguite nel sangue di conigli, sottoposti a forti dosi di lecitina e di colesterina.

Iniettando per via endovenosa forti dosi di lecitina, si ottiene marcata diminuzione dei globuli rossi e della resistenza globulare con emoglobinemia ed emoglobinuria; iniettando invece colesterina si ottiene un aumento della resistenza globulare.

Inoltre risulta dalle ricerche di questo A. che aggiungendo *in vitro* lecitina ai globuli rossi, sospesi in soluzione isotonica, si ottiene emolisi che può essere impedita, se contemporaneamente si aggiunga una piccola traccia di colesterina.

L'insieme di questi dati porta ad ammettere che nel sangue, divise tra globuli rossi e plasma, esistono sostanze ad azione antagonista; alcune ad azione emolitica come i fosfatidi, che abbassano la resistenza globulare, altre ad azione antiemolitica, come la colesterina che l'aumentano. Queste sostanze però si trovano in condizioni normali in rapporto tale da neutralizzarsi, impedendo così il prevalere dell'una o dell'altra azione.

Queste ricerche hanno in modo particolare richiamato l'attenzione sull'importanza dei lipoidi nella probabile genesi e nello sviluppo di molte anemie ad etiologia ignota ed hanno servito come base a nuovi lavori di interesse notevole.

Giova ricordare però, che per quanto numerose le prime ricerche riguardano le variazioni quantitative della colesterina nel sangue, mentre quelle più recenti, specie dopo l'introduzione dei metodi adatti e sicuri, si sono estese anche allo studio della lipemia. Tuttavia i dati finora raccolti sono scarsi, piuttosto discordanti ed assai lontani dal raggiungere conclusioni definitive.

Erben (5) e Sawialow (6) nell'anemia perniciosa riscontrarono diminuzione piuttosto marcata della colesterina tanto nel siero quanto nei globuli rossi del sangue.

Iscovesco (7), studiando il comportamento dei lipoidi del sangue nei conigli, sottoposti a salasso ripetuto e ad avvelenamento emolitico, prodotto con fenilidrazina, ha riscontrato che, mentre nell'anemia da fenilidrazina si ha un forte aumento dei lipoidi del sangue, specialmente a carico dei globuli rossi, in quella prodotta da salasso non si hanno variazioni, degne di nota.

Da questi risultati l'A. dedusse che esistono differenze fondamentali nelle anemie postemorragiche ed emolitiche, almeno per quanto riguarda le variazioni quantitative dei lipoidi del sangue.

Contrariamente a questi risultati Mauriac (8) nell'anemia da salasso

(5) Zeitschr. f. Klin. Med., 1900.
(6) Citato da Cantieri. Arch. Farm. Sper. e Scienze affini. 1915.
(7) Compt. Rend. Soc. Biol., 1912
(8) Compt. Rend. Soc. Biol., 1912.

trovò quasi costantemente un aumento della colesterina del sangue, a cui seguiva una rapida diminuzione in coincidenza ad un forte deperimento organico.

Più recentemente nell'anemia acuta da salasso riscontrò aumento della lipemia Horiuchi Yajiro (9), il quale però mentre nel plasma constatò aumento dei grassi neutri ed a volte anche della colesterina totale e dei fosfatidi, nei globuli rossi non ebbe a riscontrare alcuna variazione, degna di nota.

Per i rapporti lipoidei notò che quello lecitina-colesterina rimase pressochè invariato, mentre quello acidi grassi-lecitina andò incontro a oscillazioni molto ampie.

Grigaut (10), seguendo le variazioni quantitative della colesterina del sangue nell'ittero emolitico e nella leucemia, non ha potuto riscontrare modificazioni, degne di nota.

Oulmont e Boidin (11) in un caso di ittero emolitico riscontrarono nel siero di sangue diminuito il contenuto di colesterina. Secondo questi AA. il tasso di colesterina del sangue procederebbe parallelo con la resistenza globulare. Anche Medak (12) nell'ittero emolitico riscontrò nel sangue diminuito il contenuto di colesterina, che però aumentò fino a superare il valore normale dopo l'estirpazione della milza. Weltmann (13) nella leucemia non trovò alcuna modificazione del valore della colesterina del sangue, che riscontrò invece diminuita nei casi di anemia perniciosa.

Risultati identici ottennero nell'anemia perniciosa altri AA. tra cui Bürger e Beumer (14), Corham e Mayers (15), Stepp (16), Csonka (17), Bloor e Pherson (18), Denis (19), ed altri.

In opposizione ai risultati ottenuti dai suaccennati AA. starebbero le ricerche di Klemperer (20), il quale nell'anemia perniciosa ha riscontrato un forte aumento della colesterina del sangue.

Antonelli (21), studiando il comportamento della colesterinemia e della resistenza globulare in varii stati anemici, notò che, in genere, non esiste alcun rapporto tra il grado di anemia ed il tasso di colesterina sia del siero che dei corpuscoli rossi. Per quanto riguarda il contenuto di colesterina notò che, almeno in alcuni casi, esiste una ipocolesterinemia accentuata.

Pisani (22) in due casi di ittero emolitico ed in uno di anemia grave, a tipo pernicioso, trovò modico aumento della colesterina del sangue.

---

(9) Journ. of Biol. Chem., 1920.
(10) G. Steinheil. *Le cycle de la cholésterinémie*. Paris, 1913.
(11) Presse Médicale, 1912.
(12) Bioch. Zeitschr., 1914.
(13) Wien. Klin. Woch., 1913.
(14) Arch. f. exper. Path. u. Pharmac., 1913; Berl. Klin. Woch., 1913.
(15) Arch. Int. Méd., 1917.
(16) Münch. med. Woch., 1918.
(17) Journ. of Biol. Chem., 1916
(18) Ibid., 1917.
(19) Ibid., 1917.
(20) Berl. Klin. Woch., 1908.
(21) Il Policlinico (Sezione Medica), 1914.
(22) Annali Clin. Medica, 1914.

Cantieri (23) in varii casi di anemia più o meno gravi, riscontrò diminuzione della colesterina del sangue, quasi sempre parallela al grado dell'emoglobina ed alle condizioni generali del soggetto in esame.

In un caso di pseudo-leucemia, in cui lo stato anemico era piuttosto grave, invece trovò normale il valore della colesterina.

Maiolo (24) in casi di anemia trovò o valori normali o lieve diminuzione della colesterina.

Sisto (25), che si è molto interessato dello studio della colesterina in condizioni patologiche, per quanto riguarda le anemie, non ha ottenuto risultati costanti. Così nell'anemia perniciosa progressiva ottenne valori ora normali ed ora inferiori alla norma; nell'ittero emolitico invece riscontrò una ipocolesterinemia abbastanza marcata. Mai ebbe a costatare che esista alcun rapporto tra colesterinemia e grado di anemia.

Rosenthal (26) in un caso di ittero emolitico riscontrò diminuzione di lecitina e di colesterina nel siero, notevole diminuzione del fosforo lipoide nei globuli rossi.

Altre ricerche in riguardo alla lipemia nell'anemia furono eseguite da Sakai (27), che non riuscì a mettere in evidenza particolare differenza tra un'anemia da salasso e un'anemia d'avvelenamento.

Ricerche ancora più dettagliate, estese alle anemie cliniche e sperimentali, furono eseguite da Feigl (28). Questo A. notò che, dopo perdite di sangue, si produce forte lipemia con aumento notevole dei grassi neutri ed a volte anche della colesterina totale.

Iastrovitz (29), che in precedenti lavori aveva segnalato l'importanza dei lipoidi nelle anemie da veleni emolitici (nitrobenzolo), recentemente è ritornato sull'argomento, estendendo le sue ricerche al salasso e ad altri veleni anemizzanti (pirogallolo, pirodina, glicolato di sodio, ecc.).

L'A. seguendo il comportamento dei diversi lipoidi separatamente nel plasma e nei corpuscoli rossi, ha ottenuto risultati diversi a secondo il grado dell'anemia ed il veleno che la produce. Negli avvelenamenti gravi rilevò un comportamento particolare in quanto che la lecitina diminuisce nei globuli rossi ed aumenta fortemente nel plasma.

Riportando i risultati ottenuti nelle suaccennate ricerche alla patologia umana l'A. ammette che una diminuzione dei fosfatidi nei globuli rossi sia indice di anemia emolitica ed inoltre che gli eritrociti neoformati o lesi, che presentano un aumento del fosforo lipoide, senza un contemporaneo aumento di colesterina, andranno facilmente incontro ad emolisi.

Rosenthal e Hölzer (30) non riscontrarono variazioni del valore della colesterina nelle varie specie di anemia ed anche nell'anemia perniciosa; trovarono però alterato il rapporto colesterina eterificata: col. libera.

---

(23) L. c.
(24) Folia Medica, 1920.
(25) Giornale Clinica Medica, 1920.
(26) Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 132.
(27) Bioch. Zeitschr., vol. 62.
(28) Ibid., vol. 115.
(29) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharm., vol 15
(30) Bioch. Zeitschr., 1920.

Wacker e Hueck (31) nei gatti a seconda che producevano l'anemia con forti o con piccole dosi di saponina, riscontravano diminuzione e rispettivamente aumento della colesterina del sangue e delle capsule surrenali.

Porak e Quinquaud (32) pure nell'anemia prodotta da saponina notarono che la colesterina mentre nel sangue della vena surrenale aumentava, nel sangue della circolazione generale restava ad un livello piuttosto basso.

Altre ricerche, che meritano di essere ricordate, riguardano il comportamento nel sangue dell'acido oleico e degli altri acidi grassi non saturi, ricerche condotte allo scopo di indagare quale importanza spetti a questi grassi non saturi nella genesi delle anemie, specialmente dopo che Faust e Tallequist (33) attribuirono l'anemia da *Bothriocephalus latus*, all'acido oleico, che si origina dall'oleato di colesterina presente nelle proglottidi del parassita.

Csonka (34) nell'anemia perniciosa riscontrò aumento degli acidi grassi non saturi, tanto più elevato quanto più grave era l'anemia. Identici risultati hanno ottenuto Boggs e Morris (35) nell'anemia da salasso e Gibson e Howard (36) nell'anemia perniciosa. Però mentre i due primi autori trovarono che l'aumento degli acidi grassi non saturi si accompagnava ad aumento dei lipoidi nel sangue, Gibson e Howard lo trovarono accompagnato ad una diminuzione.

Dubin (37) trovò nell'anemia sperimentale aumento del grasso totale del sangue, diminuzione della lecitina e della colesterina.

Mac Adam e Shiskim (38) determinando i lipoidi nel sangue non ottennero differenze degne di nota nelle anemie perniciose e secondarie.

Jannovics e Pich (39) nell'anemia sperimentale da toluilendiamina, avendo riscontrato che la lesione del fegato è accompagnata da alterazione del ricambio del grasso con forte aumento degli acidi grassi non saturi, ammisero che agli acidi grassi non saturi, specie all'acido oleico si debbano attribuire la distruzione del sangue e le proprietà emolitiche degli estratti epatici.

Eppinger (40) e King (41) riscontrarono nelle anemie cliniche aumento degli acidi grassi non saturi e aumento del grasso totale.

Bloor (42), che molto si è occupato dei lipoidi nelle varie forme di anemie, sperimentando sui cani salassati fino ad ottenere un forte grado di anemia, ha trovato aumento di lecitina, degli acidi grassi non saturi e degli acidi grassi totali fino al 13 % in più che negli stati normali.

---

(31) Verhandl. d. Deut. Path. Gesell., 1925.
(32) Compt. Rend. Soc. de Biol., 1914.
(33) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. 57.
(34) Journ. Biol. Chem., 1916 e 1918.
(35) Journ. exp. Med., 1909.
(36) Arch. Int. Med., 1923.
(37) Journ. Biol. Chem., 1916 e 1918.
(38) Quart. Journ. Med., 1922-1923.
(39) Z. exp. Path. u. Therap., 1909-1910.
(40) Berl. Klin. Woch., 1913.
(41) Arch. Int. Med., 1914.
(42) Journ. Biol. Chem., 1924.

Bloor e Mac Person (43) hanno seguito il comportamento del rapporto quantitativo dei lipoidi del sangue in varie forme di anemie riscontrando il tasso dei lipoidi pressochè normale quando il numero dei globuli rossi era al disopra della metà del valore normale. Quando però i globuli rossi si trovavano diminuiti al disotto di questa percentuale, si aveva aumento del grasso *in toto* con diminuzione della lecitina e della colesterina nel plasma e anche nei corpuscoli rossi.

Bodanshy (44) ha seguito il comportamento degli acidi grassi non saturi, della colesterina libera e combinata nel plasma e nei globuli rossi dei cani, sottoposti ad avvelenamento emolitico (acetilfenilidrazina, toluilendiamina, ecc.) aggiungendo in alcuni casi, all'effetto di tali veleni, quello della splenectomia. La concentrazione degli acidi grassi non saturi rimase pressochè normale nel plasma, mentre subì aumento nei corpuscoli rossi. A questo aumento si associò costantemente aumento del volume dei corpuscoli e diminuzione del contenuto in emoglobina. La colesterina totale quasi sempre subì una diminuzione. Per gli eteri di colesterina si ebbe un comportamento degno di nota, poichè nelle anemie si notava la loro comparsa nei globuli rossi talora in tale quantità da superare quella contenuta nel plasma.

Aiello (45) ha trovato che nelle diverse specie di anemia non c'è aumento notevole dei lipoidi totali del sangue.

Quanto alla colesterina, mentre nell'anemia perniciosa non subisce variazioni, nelle altre forme di anemia o è in quantità normale o di poco aumentata. Il rapporto: etere di colesterina-colesterina libera si presenta piuttosto diminuito nell'anemia perniciosa e dimostra una tendenza all'aumento della colesterina libera rispetto a quella eterificata nelle altre forme di anemie; gli acidi grassi liberi sono diminuiti nell'anemia perniciosa, aumentati nelle altre forme di anemie; i fosfatidi o i grassi neutri presentano lievi e irregolari oscillazioni. Nell'ittero emolitico si ha un aumento della lipemia con aumento della colesterina totale e diminuzione della colesterina eterificata.

Affatto recentemente Narita (46) studiando il comportamento dei lipoidi, separatamente nel plasma e nei globuli rossi, nell'anemia da anchilostomiasi riscontrò diminuzione della colesterina e della lecitina nel plasma, aumento della colesterina nei globuli.

Anche Donomae (47), nell'anemia da anchilostomiasi, ottenne risultati, degni di nota, che si possono riassumere in una diminuzione più o meno marcata nel plasma e nel sangue intero ed in un aumento nei globuli rossi della lipemia totale e delle varie frazioni: acidi grassi, lecitina e colesterina totale. Nessun rapporto l'A. ha riscontrato tra grado di anemia e lipemia, che, ritorna ai valori normali o quasi, in seguito alla cura, col miglioramento delle condizioni generali e dello stato del sangue.

---

(43) Ibid., 1917.
(44) Journ. Biol. Chem., 1925.
(45) L. c.
(46) Zeitschr. f. Klin. Med., 1926.
(47) Japanese Journ. of Med. Sc., VIII; Intern. Med. and Prisch., 1927.

Per i coefficienti lipemici è stato notato diminuzione del coefficiente lecitina: colesterina ed aumento di quello acidi grassi: lecitina.

Quest'ultimo coefficiente diminuisce in seguito a cura efficace, mentre resta invariato quello lecitina: colesterina.

Identici risultati o quasi a quelli suaccennati l'A. avrebbe ottenuto anche nelle anemie croniche di altra natura.

*
* *

Da tutto quanto abbiamo esposto, risulta che le ricerche, finora eseguite e delle quali abbiamo dato semplicemente un accenno, sul comportamento dei lipoidi nelle varie forme di anemia sia sperimentali che cliniche hanno conseguito risultati discordanti. Per quanto riguarda poi le anemie cliniche le ricerche sono piuttosto scarse e per la maggior parte limitate alle variazioni della colesterina.

RICERCHE PERSONALI.

Abbiamo creduto opportuno di compiere ricerche sistematiche, basate sopratutto sullo studio delle variazioni quantitative della colesterina, dei lipoidi e dei loro rapporti sia nelle anemie sperimentali, che cliniche allo scopo di indagare se eventualmente le variazioni quantitative di questi lipoidi e dei loro rapporti possano comunque contribuire a chiarire la genesi delle anemie.

1) Anemie sperimentali.

Tecnica e materiale di ricerca. — Come animali da esperimento abbiamo adoperato cani, i quali, prima di essere sottoposti a dati trattamenti, venivano tenuti ad alimentazione costante almeno per una settimana. Ad alcuni di essi si praticavano iniezioni sottocutanee di pirodina o di toluilendiamina 2 % in soluzione fisiologica (come più dettagliatamente sarà indicato nei singoli protocolli); ad altri invece si praticava il salasso, ripetuto sempre più volte.

Il dosaggio dei lipoidi veniva eseguito sul sangue intiero prelevato dall'arteria femorale e defibrinato con palline di vetro oppure separatamente nel siero e nei globuli rossi dell'animale sempre a digiuno di 12 ore, prima dell'inizio dell'esperimento e poi ad intervalli varii dopo l'avvelenamento emolitico e dopo il salasso. In generale, tenendo conto di precedenti mie ricerche (48) in cui era stato determinato lo stato anemico prodotto dal veleno o dal salasso abbiamo prelevato il sangue per quanto riguarda l'avvelenamento emolitico:

1) nel periodo in cui si producono i granuli o i piccoli corpi di Heinz, in genere 24-48 ore dopo l'iniezione;

2) nel periodo dei grossi corpi di Heinz, che corrisponde a 5 o 6 giorni dopo l'iniezione;

3) nel periodo della rigenerazione in cui l'esame del sangue mostra abbondante numero di globuli rossi con sostanza granulo-filamentosa, 15-18 giorni dopo l'iniezione.

Per quanto riguarda il salasso, abbiamo fatto determinazioni sia dopo 24-48 ore dopo l'ultimo salasso, sia dopo dodici giorni, in periodo, cioè, di rigenerazione globulare. I dosaggi riguardano la colesterina libera e combinata, gli acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, il fosforo lipoide.

---

(48) Pathologica, 1916.

2) Anemie cliniche.

Abbiamo adoperato soggetti, ricoverati in Clinica Medica, affetti da gravi anemie ad etiologia diversa. Ad ognuno si determinava l'esame ematologico per quanto si riferiva alla conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi, del tasso emoglobinico, alla formula leucocitaria, alle alterazioni morfologiche. Contemporaneamente si praticava il dosaggio della colesterina totale col metodo colorimetrico, degli acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, del fosforo lipoide.

Tecnica biochimica.

Metodi di ricerca. — Come metodo di dosaggio per la determinazione dei lipoidi abbiamo adoperato il metodo di Kumagawa-Schimidzu con le modificazioni consigliate da Ciaccio (49).

Sangue cc. 10 si aggiunge ad alcool a 95° e si lascia in termostato a 37° per 12 ore. Si filtra ed il sangue residuo, si estrae a caldo con nuovo alcool in apparecchio di Kumagawa-Suto, finchè l'alcool di estrazione non resti bianco. Gli alcooli di estrazione riuniti si distillano sotto pressione ridotta e a temperatura di 40° circa. Verso la fine della distillazione allo scopo di ottenere un completo disseccamento, si può aumentare la temperatura del bagno-maria fino a 70°-80°. Frattanto il residuo del sangue si estrae con cloroformio, che poi si aggiunge al residuo dell'alcool, continuando la distillazione fino a secchezza.

Si raccoglie il residuo della distillazione con nuovo cloroformio e si filtra su amianto sgrassato. L'estratto cloroformico, portato a volume, si divide in tre porzioni, di cui una serve per il dosaggio degli acidi grassi, un'altra per il fosforo lipoide ed una terza parte per la determinazione della colesterina. Nei casi in cui la colesterina si determina col metodo colorimetrico, l'estratto cloroformico si divide in due parti uguali per la determinazione degli acidi grassi e del fosforo lipoide.

Dosaggio degli acidi grassi. — Si distilla il cloroformio, riducendo fino ad un cc. Si aggiungono cc. 40-50 di acetone purissimo ed un cc. di soluzione alcoolica satura di cloruro di magnesio, lasciando a riposo. Si ottiene un precipitato biancastro, che aderisce alle pareti del vaso. Dopo 12 ore si decanta la parte liquida soprastante, il precipitato si lava per due o tre volte con acetone più cloruro di magnesio.

La parte acetonica rappresenta gli acidi grassi non fosfatidici, il precipitato gli acidi grassi fosfatidici.

Distillato l'acetone, le due porzioni si sottopongono a saponificazione, aggiungendo cc. 30 di soda al 30 % e cc. 5 di alcool. La saponificazione si prolunga almeno per tre ore in bagno-maria bollente e coperto con campana di vetro. Dopo raffreddamento la massa saponificata si porta in imbuto a rubinetto, lavando il recipiente, preferibilmente con acqua calda per allontanare i residui, che restano aderenti al vetro.

Si aggiunge dell'HCl al 50 % in quantità sufficiente e si lascia in riposo fino a raffreddamento; si agita e se la reazione è acida si aggiunge dell'etere solforico nella quantità di cc. 40-50. Si agita più volte e si lascia in riposo, si separa indi dall'etere la parte acquosa, che si allontana. L'etere si raccoglie in un recipiente; la parte acquosa si torna a trattare con nuovo etere finchè l'etere di estrazione resti completamente bianco, avendo cura però, per assicurare la completa estrazione degli acidi grassi, di trattare prima dell'ultima estrazione, il residuo solido con cc. 1 di HCL e cc. 1 di NaOH. Seguendo questo procedimento gli eteri riuniti contengono da una parte gli acidi grassi comuni (provenienti cioè dall'estratto acetonico) e dall'altra gli acidi grassi fosfatidici (provenienti dal precipitato acetonico). L'etere si distilla e il residuo si riprende con nuovo etere anidro per due-tre volte. Infine il residuo proveniente dall'estratto acetonico si riprende con etere di petrolio e si filtra dopo due ore, lavando con nuovo etere di petrolio.

Il dosaggio degli acidi grassi viene determinato per via volumetrica, dopo avere allontanato gli acidi volatili alla temperatura di 50°-60°.

(49) Arch. Farmac. Sper. e Scienze affini, 1917.

Per la titolazione si aggiunge ai residui degli estratti alcool assoluto neutralizzato e si dosa in presenza di fenolftalina con soluzione titolata di NaOH paragonando ad una tinta campione ottenuta con lo stesso volume di alcool ed indicatore e di una data quantità di soluzione titolata di NaOH, che si sottrae da quella impiegata nel liquido in esame per ottenere la stessa tinta. Per il calcolo si è adoperato il fattore 280.

Dosaggio del fosforo lipoide. — Al residuo cloroformico si aggiungono cc. 5 di H_2SO_4 puro e si mette a riscaldare a fuoco diretto e con fiamma piccola per 5 minuti, indi si aggiunge goccia a goccia una soluzione a parti eguali di HNO_3 e H_2SO_4 finchè il liquido non diventi chiaro.

Si riprende con acqua distillata e si mette a bollire per circa 10 minuti, si aggiungono cc. 100 di nitrato di ammonio in soluzione al 50 % e si lascia fino a nuova ebollizione; si aggiungono cc. 40 di molibdato di ammonio. Si ha subito un precipitato giallo, costituito da fosfo-molibdato di ammonio.

Si lascia raffreddare, avendo cura di agitare di tanto in tanto, in modo che il precipitato si raccolga sotto forma granulare. Si filtra e si lava il precipitato con acqua distillata neutra, tante volte finchè l'acqua di lavaggio resti neutra alla carta tornasole. Prima di filtrare è buona pratica umettare il filtro con nitrato di ammonio al 15 %. Il dosaggio si pratica per via volumetrica, sciogliendo il precipitato col filtro in soluzione $N/_{10}$ di soda e facendo bollire per 15 minuti finchè i vapori che si sviluppano non danno più traccia di NH_3. Dopo raffreddamento si aggiunge fenolftaleina e una soluzione $N/_{10}$ di HCl fino a scomparsa della tinta rosa. Il calcolo si esegue moltiplicando il numero dei cc. di idrato sodico adoperati per 0,2536 o per 0,11075 a seconda che si voglia calcolare come anidride fosforica o come fosforo.

Dosaggio della colesterina. — Per la determinazione della colesterina, come abbiamo precedentemente accennato, ci siamo serviti, a seconda i casi o del metodo colorimetrico, o del metodo alla digitonina di Windaus, che permette di dosare separatamente la colesterina libera e combinata. Per l'esecuzione di questi metodi, non insistiamo sulla modalità della tecnica, perchè minutamente esposta in un lavoro precedente (50) ma ricordiamo solo i punti essenziali.

I) *Metodo alla digitonina di Windaus. Colesterina libera.*

a) Il residuo dell'estratto cloroformico si riprende con alcool assoluto e si aggiunge in eccesso soluzione alcoolica all'1 % di digitonina. Si ottiene un precipitato biancastro, che si raccoglie e si pesa.

Colesterina combinata.

b) Il filtrato dell'operazione precedente, allo scopo di estrarre gli eteri di colesterina, si tratta con etere solforico od etere di petrolio.

c) L'estratto etereo evaporato si sottopone a saponificazione e si tratta con etere solforico o con etere di petrolio.

d) Evaporato il solvente, il residuo si riprende con alcool assoluto, si aggiunge digitonina e si procede come sopra.

e) Il peso ottenuto moltiplicato per 0,2431 dà il quantitativo della colesterina libera o combinata.

II) *Metodo colorimetrico.*

a) Estrazione con etere solforico del sangue intiero fluorurato, trattato con soluzione alcoolica di soda caustica.

b) Lavaggio ed evaporazione dell'etere.

c) Ripresa del residuo con cloroformio ed aggiunta di anidride acetica ed acido solforico per la reazione di Liebmann.

d) Lettura al colorimetro di Duboscq paragonando la tinta verde presa dal liquido in esame con quella campione.

---

(50) Farmac. Sperim. Sc. affini, 1919.

RISULTATI.

Parte sperimentale.

I risultati ottenuti sono esposti nei protocolli seguenti:

Salasso.

1) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 5,900.

2-II-1925. Esame chimico del sangue defibrinato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1631 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,842 %; colesterina libera gr. 0,112 %; colesterina combinata gr. 0,042 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0285 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0652 %.

Nello stesso giorno si estraggono cc. 60 di sangue.

L'animale resta in buone condizioni.

10-II-1925. Peso dell'animale Kg. 5,900. Si estraggono ancora cc. 90 di sangue, di cui una parte defibrinata si adopera per il dosaggio chimico. Acidi grassi fosfatidici gr. 0,1224 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,0896 %; colesterina libera gr. 0,128 %; colesterina combinata gr. 0,036 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0150 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0344%.

25-II-1295. Peso dell'animale Kg. 5,300. In buone condizioni.

Si estraggono cc. 150 di sangue.

26-II-1925. L'esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1224 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,3584 %; colesterina libera gr. 0,145 %; colesterina combinata gr. 0,017 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0172 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0395 %.

7-III-1925. Peso dell'animale Kg. 5. L'esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1896 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,4032 %; colesterina libera gr. 0,107 %; colesterina combinata gr. 0,042 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0207 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0474 %.

2) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 8.

12-III-1925. Esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1732 %; acidici grassi non fosfatidici gr. 0,0926 %; colesterina libera gr. 0,0943 %; colesterina combinata gr. 0,0431 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0283 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0648 %.

13-III-1925. Si estraggono cc. 160 di sangue.

20-III-1925. Si estraggono cc. 60 di sangue.

22-III-1925. L'esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,212 %; adici grassi non fosfatidici gr. 0,336 %; colesterina libera gr. 0,117 %; colesterina combinata gr. 0,027 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0183 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0429 %.

26-III-1925. Si estraggono cc. 120 di sangue.

29-III-1925. Tre giorni dopo il salasso, peso dell'animale Kg. 7,500.

L'esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1896 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,5824 %; colesterina libera gr. 0,165 %; colesterina combinata gr. 0,0390 %; fosforo lipoide calcolato come P. gr. 0,0173 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0397 %.

1-IV-1925. Nuovo salasso di cc. 140 di sangue. L'animale resta depresso, ma dopo due giorni è vivace e mangia con appetito. Peso Kg. 6,800.

20-IV-1925. Peso Kg. 7,800. L'animale è completamente rimesso.

L'esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1337 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,47 %; colesterina libera gr. 0,190 %; colesterina combinata gr. 0,058 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0235 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0538 %.

3) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 10,500. Digiuno da 12 ore.

18-I-1926. Esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,201 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,104 %; colesterina libera gr. 0,128 %; cole-

sterina combinata gr. 0,0165 %; fosforo lipoide calcolato come P 0,0062 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0142 %.

Nello stesso giorno si estraggono cc 90 di sangue. L'animale resta in ottime condizioni.

20-I-1926. Peso dell'animale Kg. 10,500.

Esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,245 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0.154 %; colesterina libera gr. 0,117 %; colesterina combinata gr. 0.0576 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0194 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0444 %.

Nello stesso giorno si estraggono 100 cc di sangue.

L'animale resta sempre in buone condizioni.

28-I-1926. Peso dell'animale Kg. 10,500. Nuovo salasso di cc. 100 di sangue.

3-II-1926. Peso dell'animale Kg. 10,500. Nuovo salasso di cc. 180 di sangue, di cui si prende una parte defibrinata per l'esame chimico: acidi grassi fosfatidici gr. 0,269 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,179 %; colesterina libera gr. 0,1304 %; colesterina combinata gr. 0,0241 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0204 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0468 %.

15-II-1926. Peso dell'animale Kg. 9,800.

Esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,230 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,136 %; colesterina libera gr. 0,164 %; colesterina combinata gr. 0,019 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0204 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0468 %.

4) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 8,500. Digiuno da 12 ore.

20-II-1926. L'esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,212 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,236 %; colesterina libera gr. 0,1321 %; colesterina combinata gr. 0,038 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0301 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0689 %.

Nello stesso giorno si estrae il sangue in quantità di cc. 60. L'animale resta in buone condizioni.

24-II-1926. Nuovo salasso. Si estraggono cc. 100 di sangue.

26-II-1926. Nuovo salasso. Si estraggono cc. 80 di sangue.

27-II-1926. L'animale appare piuttosto depresso. Conserva però l'appetito. Peso del corpo Kg. 8,200.

10-III-1926. Peso dell'animale kg. 8,700. L'animale è in buone condizioni. Salasso di cc. 220 di sangue, di cui una parte defibrinata si sottopone all'esame chimico: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1224 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,1688 %; colesterina libera gr. 0,173 %; colesterina combinata gr. 0,028 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0081 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0187 %.

15-III-1926. Peso dell'animale Kg. 7,200. Salasso di cc. 170 di sangue, di cui si preleva una parte defibrinata per l'esame chimico: acidi grassi fosfatidici gr. 0,0224 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,224 %; colesterina libera gr. 0,145 %; colesterina combinata gr. 0,036 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0213 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0488 %.

25-III-1926. Peso dell'animale Kg. 7,100. L'animale è sempre depresso.

L'esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1672 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,2584 %; colesterina libera gr. 0,140 %; colesterina combinata gr. 0,037 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0194 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0444 %.

Avvelenamento emolitico.

5) Cane maschio del peso di Kg. 7,800.

18-IV-1925. L'esame chimico del sangue defibrinato dell'animale digiuno da 12 ore dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1168 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,2185 %; colesterina libera gr. 0,130 %; colesterina combinata 0; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,021 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0480 %.

18-IV-1925. Si iniettano cgr. 28 di pirodina in soluzione 2 %. Dopo 24 ore dall'iniezione, l'esame a fresco del sangue in colorazione sopravitale dimostra sui globuli

rossi presenza di piccoli corpi di Heinz. Nei due giorni successivi quasi tutti i globuli rossi contengono i grossi corpi di Heinz.

24-IV-1925. Peso dell'animale Kg. 7,600. Dopo sei giorni — periodo di distruzione globulare — l'esame a fresco del sangue in colorazione sopravitale col bleu Nilo, col bleu brillante di Cresile dà numerosi globuli rossi con presenza di corpi di Heinz.

L'esame chimico del sangue prelevato ad animale a digiuno come sopra dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1168 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,168 %; colesterina libera gr. 0,195 %; colesterina combinata gr. 0; fosforo lipoide calcolato come P. gr. 0,0239 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0548 %.

27-IV-1925. Peso dell'animale Kg. 7,500. Periodo di rigenerazione globulare. L'esame a fresco del sangue dà numerosi globuli rossi a sostanza granulo-filamentosa, pochi globuli rossi nucleati.

L'esame chimico dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1168 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,2521 %; colesterina libera gr. 0,0601 %; colesterina combinata gr. 0,037 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,021 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0480 %.

6) Cane maschio del peso di Kg. 6,300.

20-IV-1925. Animale digiuno da 12 ore.

Esame chimico del sangue defibrinato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1336 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,1848 %; colesterina libera gr. 0,133 %; colesterina combinata gr. 0,0145 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0174 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0398 %.

Nello stesso giorno si iniettano cgr. 45 di toluilendiamina in soluzione 2 %.

21-IV-1925. Compare tinta itterica alle sclere. Quasi tutti i globuli rossi presentano i caratteristici granuli di Heinz in numero di 2 o 3 granuli per ogni globulo rosso, piccoli, di forma piuttosto rotonda.

24-IV-1925. Peso dell'animale Kg. 6,100. Sui globuli rossi sono comparsi i grossi corpi di Heinz. Periodo di distruzione globulare. Esame chimico del sangue defibrinato dell'animale a digiuno, come sopra: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1168 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,2689 %; colesterina libera gr. 0,189 %; colesterina combinata gr. 0,0414 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0255 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0578 %.

29-IV-1925. Peso dell'animale Kg. 6,200. Periodo di rigenerazione globulare. Nel sangue presenza di numerosi globuli rossi a sostanza granulo-filamentosa e di qualche globulo rosso nucleato.

L'esame chimico del sangue defibrinato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1168 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,1848 %; colesterina libera gr. 0,0950 %; colesterina combinata gr. 0,045 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0219 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0499 %.

Avvelenamento emolitico e dosaggi praticati separatamente nel siero e nei globuli rossi.

7) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 7,700. Digiuno da 12 ore.

1-IV-1926. L'esame chimico del sangue separatamente nel siero e nei globuli rossi dà: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,840 %; globuli rossi gr. 0,1978 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,336 %; gl. rossi gr. 0,2968 %; colesterina libera: siero gr. 0,0582 %; gl. rossi gr. 0,136 %; colesterina combinata: siero gr. 0; gl. rossi gr. 0; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,0242 %; gl. rossi gr. 0,0250 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0556 %; gl. rossi gr. 0,0578 %.

2-IV-1926. Si iniettano cgr. 34 di toluilendiamina in soluzione 2 %.

5-IV-1926. Tre giorni dopo l'iniezione, l'animale presenta le sclere itteriche e l'orina dà presenza di emoglobina.

L'esame a fresco del sangue mostra numerosi globuli rossi con i caratteristici granuli di Heinz.

Si preleva il sangue come nei casi precedenti per l'esame chimico. Periodo di distruzione globulare: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,280 %; globuli rossi gr. 0,1261 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,336 %; gl. rossi gr. 0,1681 %; colesterina libera: siero gr. 0,0486 %; gl. rossi gr. 0,0764 %; colesterina combinata: siero gr. 0,0194 %; gl. rossi gr. 0,0036 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,0128 %; gl. rossi

gr. 0,0186 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0294 %; gl. rossi gr. 0,0426 %.

15-IV-1926. Periodo di rigenerazione globulare. L'esame del sangue in colorazione sopravitale dà globuli rossi a sostanza granulo-filamentosa e pochi globuli rossi nucleati. L'esame chimico dà: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,462 %; globuli rossi gr. 0,283 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,322 %; gl. rossi gr. 0,192 %; colesterina libera: siero gr. 0,093 %; gl. rossi gr. 0,063 %; colesterina combinata: siero gr. 0,042 %; gl. rossi 0,006 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,0243 %; gl. rossi gr. 0,024 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0557 %; gl. rossi gr. 0,0549 %.

8) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 7,800. Digiuno da 12 ore.

24-IV-1926. Si preleva del sangue per l'esame chimico, che viene praticato separatamente nel siero e nei globuli rossi: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,2689 %; globuli rossi gr. 0,3543 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,3697 %; gl. rossi gr. 0,284 %; colesterina libera: siero gr. 0,061 %; gl. rossi gr. 0,1503 %; colesterina combinata: siero gr. 0,0174 %; gl. rossi gr. 0,040 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,026 %; gl. rossi gr. 0,0291 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0598 %; gl. rossi gr. 0,0666 %.

25-IV-1926. Si inietta gr. 1 di Toluilendiamina in soluzione 2 %.

Nei due giorni successivi l'animale si presenta depresso con le sclere fortemente itteriche.

L'esame del sangue presenta piccoli granuli di Heinz in numero di 2-3 per ogni globulo rosso.

29-IV-1926. L'animale continua depresso. Persiste la tinta itterica alle sclere. Sui globuli rossi sono comparsi i corpi di Heinz.

1-V-1926. Cinque giorni dopo l'iniezione in periodo di distruzione globulare, si preleva il sangue e si pratica l'esame chimico separatamente nel siero e nei globuli rossi: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,112 %; globuli rossi gr. 0,143 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,504 %; gl. rossi 0,5045 %; colesterina libera: siero gr. 0,1118 %; gl. rossi gr. 0,1965%; colesterina combinata: siero gr. 0,1045 %; gl. rossi gr. 0,0509 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,0210 %; gl. rossi gr. 0,0478 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0482 %; gl. rossi gr. 0,1096 %

8-V-1926. L'animale è in buone condizioni. All'esame del sangue si riscontrano numerosi globuli rossi con sostanza granulo-filamentosa e numerosi globuli rossi nucleati. Periodo di rigenerazione globulare. L'esame chimico del sangue separatamente nel siero e nei globuli rossi dà: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,243 %; globuli rossi gr. 0,236 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,4201 %; gl. rossi gr. 0,194 %; colesterina libera: siero gr. 0,0896 %; gl. rossi 0,145 %; colesterina combinata: siero gr. 0,0640 %; gl. rossi gr. 0,036 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,026 %; gl. rossi gr. 0,0291 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0598 %; gl. rossi gr. 0,0666 %.

9) Cane maschio. Peso iniziale Kg. 8,500, digiuno da 12 ore.

30-V-1926. L'esame chimico del sangue separatamente nel siero e nei globuli rossi dà: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,619 %; globuli rossi gr. 0,48 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,928 %; gl. rossi gr. 0,838 %; colesterina libera: siero gr. 0,434 %; gl. rossi gr. 0,5116%; colesterina combinata: siero 0,087 %; gl. rossi gr. 0,0432 %; fosforo lipoide calcolato come P: siero gr. 0,0194; gl. rossi gr. 0,0132 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0444 %; gl. rossi gr. 0,0302 %.

1-VI-1926. Si iniettano cgr. 50 di toluilendiamina in soluzione 2 %.

3-VI-1926. L'animale presenta tinta itterica alle sclere, urina fortemente colorata, che dà intensa reazione del sangue per presenza di emoglobina. I globuli rossi del sangue presentano i piccoli corpi di Heinz. L'esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici: siero gr. 0,756 %; globuli rossi gr. 0,168 %; acidi grassi non fosfatidici: siero gr. 0,388 %; gl. rossi gr. 0,336 %; colesterina libera: siero gr. 0,1871 %; gl. rossi gr. 0,16 %; colesterina combinata: siero gr. 0,0243 %; gl. rossi gr. 0; fosforo lipoide calcolato come P: siero 0,0318 %; gl. rossi 0,0399 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5: siero gr. 0,0730 %; gl. rossi gr. 0,0913 %.

Esaminando separatamente il comportamento delle varie frazioni lipoidee: colesterina libera e combinata, acidi grassi comuni e fosfatidici, fosforo lipoide negli animali da esperimento troviamo:

Nell'anemia da salasso.

Colesterina.

La *colesterina libera* nel cane n. 1 si trova aumentata.

L'aumento maggiore segue immediatamente dopo il salasso; in seguito, nel periodo della rigenerazione globulare invece diminuisce, riportandosi ad un tasso appena inferiore a quello iniziale. La colesterina combinata segue invece un comportamento quasi inverso poichè diminuisce immediatamente dopo il salasso e ritorna ad aumentare fino a raggiungere il tasso normale nel periodo della rigenerazione globulare.

Nel cane n. II la colesterina libera si riscontra aumentata in tutti i periodi in cui fu dosata, sia immediatamente, sia due-sei giorni dopo il salasso, sia anche nel periodo della rigenerazione del sangue, in cui già le condizioni di nutrizione dell'animale cominciano a migliorare, avvicinandosi a quelle iniziali normali.

La *colesterina combinata* invece segue quasi lo stesso comportamento del caso precedente, diminuisce nei primi giorni dopo il salasso e ritorna ad aumentare più tardi, superando in questo caso il tasso iniziale.

Nel cane n. III invece la colesterina libera segue un comportamento diverso che nei casi precedenti, poichè in un primo periodo diminuisce, aumenta in seguito raggiungendo il massimo valore nel periodo della rigenerazione del sangue. Anche la colesterina combinata segue un comportamento diverso che nei casi precedenti, poichè immediatamente dopo il salasso aumenta e poi va diminuendo per raggiungere quasi il tasso iniziale nel periodo della rigenerazione.

Nel cane n. IV la colesterina libera segue un comportamento identico ai casi 1 e 11; aumenta immediatamente dopo il salasso e diminuisce in coincidenza al periodo in cui la massa del sangue si rigenera. La colesterina combinata subisce invece piccole variazioni sia immediatamente dopo il salasso che nel periodo lontano dall'ultimo salasso.

Acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici.

I fosfatidi (precipitato acetonico) nel cane n. 1 sono diminuiti nel periodo immediatamente dopo il salasso, aumentati invece nel periodo successivo, quando cioè la massa del sangue si rigenera.

Nel cane n. II invece sono aumentati subito dopo il salasso e diminuiti invece nel periodo lontano dal salasso.

Nel cane n. III i fosfatidi seguono un aumento progressivo nei primi giorni dopo il salasso, diminuiscono invece successivamente in un periodo piuttosto lontano dal salasso, restando però ad un tasso superiore a quello iniziale.

Nel cane n. IV invece i fosfatidi diminuiscono in un primo periodo suc-

cessivo al salasso, aumentano in seguito, nel periodo della rigenerazione globulare, restando però sempre ad un tasso inferiore a quello iniziale.

Gli acidi grassi non fosfatidici (estratto acetonico) nel cane n. 1 sono notevolmente aumentati. Questo aumento si verifica dopo varii salassi, persistendo anche nel periodo lontano all'ultimo salasso.

Anche nei cani n. II e n. III si ha un forte aumento che persiste per tutto il tempo dell'esperimento, sia immediatamente dopo il salasso, che in periodo lontano.

Nel cane n. IV invece si ha diminuzione dopo i primi salassi, sia immediatamente che dopo pochi giorni; successivamente praticando nuovi salassi ed estraendo forte quantità di sangue, gli acidi grassi non fosfatidici aumentano superando il valore iniziale.

Fosforo lipoide calcolato come P e come P_2O_5.

Nel cane n. I dopo il primo salasso il *fosforo lipoide* diminuisce, aumenta nei salassi successivi, restando però sempre ad un tasso inferiore a quello iniziale in tutti i periodi dell'esperimento.

Nel cane n. II identico comportamento come nel caso precedente.

Nel cane n. III invece si ha un progressivo aumento, che, iniziandosi immediatamente dopo il primo salasso, persiste fino al periodo della rigenerazione globulare.

Nel cane n. IV si ha notevole diminuzione in seguito ai primi salassi; aumento, restando però ad un tasso inferiore a quello iniziale, dopo i salassi successivi, sia dopo pochi, sia dopo molti giorni, in coincidenza cioè al periodo dell'impoverimento e dell'aumento della massa totale del sangue.

Per quanto riguarda l'anemia prodotta d'avvelenamento emolitico, abbiamo eseguito le varie determinazioni sia nel sangue intero defibrinato, sia separatamente nel siero e nei globuli rossi. Esaminando i casi, in cui le determinazioni furono eseguite nel sangue intero abbiamo:

Colesterina. — Nel cane n. V avvelenato con pirodina la *colesterina libera* aumenta nel periodo dell'emolisi, diminuisce fino a meno della metà di quella iniziale nel periodo della rigenerazione globulare. La colesterina combinata si trova assente sia nel cane normale, prima dell'inizio dell'esperimento, sia nel periodo dell'emolisi, compare invece nel periodo della rigenerazione globulare. La colesterina totale aumenta nel periodo dell'emolisi e diminuisce nel periodo della rigenerazione globulare.

Nel cane n. VI il comportamento della colesterina libera e totale è identico a quello del cane n. V; la colesterina combinata invece, presente nell'animale normale, subisce nel periodo dell'emolisi notevole aumento, che persiste anche nel periodo della rigenerazione globulare.

Acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici.

I *fosfatidi* nel cane n. V non subiscono alcuna variazione, mentre nel cane n. VI si presentano diminuiti, sia nel periodo dell'emolisi, che in quello della rigenerazione globulare. Gli acidi grassi non fosfatidici si comportano in modo differente nei due casi: infatti, mentre nel cane n. V, avvelenato con pirodina, diminuiscono nel periodo dell'emolisi ed aumen-

tano nella rigenerazione globulare, nel cane n. VI avvelenato con toluilendiamina, aumentano nel periodo dell'emolisi e ritornano al tasso normale nel periodo della rigenerazione globulare.

Fosforo lipoide calcolato come P e come P_2O_5.

Nel cane n. V il *fosforo lipoide* non presenta variazioni, degne di nota, in tutto il periodo dell'esperimento.

Nel cane n. VI invece aumenta nel periodo dell'emolisi persistendo aumentato anche nel periodo della distruzione globulare.

Esaminando i risultati ottenuti eseguendo le determinazioni separatamente nel siero e nei globuli rossi abbiamo:

Colesterina.

La *colesterina libera* nel cane n. VII, nel siero appena diminuita nel periodo dell'emolisi, è aumentata invece in coincidenza al periodo della rigenerazione globulare.

La *colesterina combinata*, assente nel siero in condizioni normali, compare nel periodo dell'emolisi, aumentando nella rigenerazione globulare. Nei globuli rossi la colesterina libera durante l'emolisi presenta notevole diminuzione, che persiste anche nel periodo della rigenerazione globulare. La colesterina combinata invece, assente in condizioni normali, compare dopo l'avvelenamento, nel corso dell'emolisi, persistendo aumentata nella rigenerazione globulare.

Nel cane n. VIII tanto nel siero che nei globuli, la colesterina libera e combinata aumentano nel periodo dell'emolisi, diminuiscono nel periodo della rigenerazione globulare. Si noti però che mentre nel siero il tasso della colesterina libera e combinata rispetto al valore iniziale resta ad un livello superiore, nei globuli rossi diminuisce fino ad un livello inferiore.

Nel cane n. IX tanto nel siero che nei globuli la colesterina è abbastanza diminuita, sia quella libera che quella combinata. Nei globuli rossi poi la colesterina combinata, presente in condizioni normali, scompare nell'emolisi.

Acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici.

Fosfatidi. — Nel cane n. VII sono diminuiti nel siero e nei globuli rossi nel periodo dell'emolisi, ritornano ad aumentare nel periodo della rigenerazione globulare, superando nei globuli rossi il valore iniziale.

Anche nel cane n. VIII sono diminuiti nel siero e nei globuli, nel primo periodo successivo all'avvelenamento emolitico, aumentano in seguito nel periodo della rigenerazione globulare restando ad un livello inferiore al tasso iniziale.

Nel cane n. IX i fosfatidi sono invece aumentati nel siero, diminuiti in modo abbastanza sensibile nei globuli, durante il periodo dell'emolisi.

(*Continua*).

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVII — Roma, 1° Dicembre 1930 — Num. 12 (fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - U. Speranza: *Su di un semplice metodo di calcolo per determinare il quantitativo di urea che dovrebbe venire escreta per una cifra data dell'azoto residuo nel sangue.* — II. - A. Ricci: *Zolfo e glicemia.* — III. - S. Marino: *Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti nel sangue delle anemie sperimentali e cliniche.*
RIVISTE SINTETICHE. — E. Rosenthal: *Nuovi punti di vista nella diagnosi e terapia della calcolosi biliare.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Ospedale di S. Giovanni al SS. Salvatore in Roma
Laboratorio Patologico diretto dal primario medico Prof. Chiarini.

Su di un semplice metodo di calcolo per determinare il quantitativo di urea che dovrebbe venire escreta per una cifra data dell'azoto residuo nel sangue

per il dott. Umberto Speranza, medico aiuto negli Ospedali.

La possibilità di esprimere in cifre concrete il rapporto esistente tra il contenuto di urea nel sangue e l'urea urinaria fu realizzata da Ambard il quale, con studi geniali, pervenne alla enunciazione delle tre note leggi regolanti i rapporti tra i due termini suddetti; dette leggi costituiscono il fondamento essenziale della costante ureo-secretoria.

In base ad esse la formula completa della secrezione ureica è la seguente:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{c}}{5}}}$$

Secondo Ambard la costante in un soggetto normale è uguale a 0,07.

In linea generale ogni aumento del *K* sta ad attestare una perdita di attività renale nella eliminazione dei cataboliti azotati, vale a dire una ina-

deguata risposta funzionale del rene malato alla imprescindibile necessità che ha l'organismo di espellere i prodotti terminali del ricambio albuminoideo; è però ovvio che l'alterazione funzionale del rene sia tanto più grave per quanto più elevato risulti il K. Ma poichè il valore di K è dato da una cifra che esprime un rapporto, ben si comprende come in condizioni patologiche le variazioni di essa cifra avvengano per cambiamenti che vertano su ambedue od anche sur uno solo dei termini del rapporto. In altre parole ogni variazione del valore di K sta ad esprimere quale sia « il grado » di perturbamento del normale rapporto che esiste tra l'urea del sangue e l'urea escreta con le urine. La cifra che esprime il K ha dunque un valore di relatività; essa cioè non traduce in un valore assoluto quale nel caso specifico sia il *deficit* di funzione renale nella eliminazione dei cataboliti azotati; un tale *deficit* non sarebbe altrimenti deducibile che dalla conoscenza esatta del quantitativo di urea che dovrebbe venire escreta dal rene per una data concentrazione nel sangue dell'azoto residuo.

La determinazione di tale quantitativo può essere agevolmente eseguita mediante il seguente semplice calcolo da me studiato.

Un soggetto sottoposto ad esame presenti i seguenti valori:

v = cc. 90 (in 60 m')
V = cc. 2160
C = 15 ‰
D = 32,40
Azotemia = 0,75 ‰

da cui:

$$K = \frac{0.75}{\sqrt{\frac{32.40 \times \sqrt{15}}{5}}} = \frac{0.75}{\sqrt{\frac{32.40 \times 3.87}{5}}} = \frac{0.75}{5} = 0.15$$

Questo paziente presenta dunque una costante patologica; vi è in lui una ritenzione di urea nel sangue e però i suoi reni sono manifestamente in difetto nella eliminazione dei prodotti azotati residui.

Ci proponiamo di conoscere di quanto la funzione renale resti in difetto, e cioè quale sia il quantitativo di urea che nel caso specifico dovrebbe essere eliminata per avere il normale rapporto = 0,07.

Per ottenere K = 0,07 noi dovremmo avere

$$\frac{0.75}{x} = 0{,}07$$

ossia

$$x = \frac{0.75}{0.07}$$
$$= 10{,}71$$

Ma il valore 10,71 corrisponde al *débit* ureico ricalcolato (2ª legge di Ambard) alla concentrazione campione del 25 ‰.

Ora il D a 25 ‰ è = $\sqrt{\frac{D \times \sqrt{c}}{5}}$

Essendo poi $D = V \times C$ noi potremmo anche scrivere la precedente formula così:

$$D \text{ a } 25\text{‰} = \sqrt{\frac{V \times C \times \sqrt{e}}{5}}$$

Nel caso nostro dunque avremo che:

$$\sqrt{\frac{V \times C \times \sqrt{C}}{5}} = 10,71$$

Mantenendo invariato il valore di V e chiamando x la concentrazione delle urine si ha:

$$\sqrt{\frac{2,160 \times x \sqrt{x}}{5}} = 10,71$$

ossia

$$\frac{2,160 \times x \sqrt{x}}{5} = (10,71)^2$$

cioè

$$\frac{2.160 \times \sqrt{x^3}}{5} = 114,704$$

da cui

$$\sqrt{x^3} = \frac{114,704 \times 5}{2,160}$$

$$\sqrt{x^3} = 265,51$$

$$x^3 = (265,51)^2$$

$$x^3 = 70495,56$$

$$x = \sqrt[3]{70495,56}$$

Ricordando ora che il logaritmo della radice di un numero è uguale al quoziente del logaritmo del numero per l'indice della radice si ha dalla formula precedente che

$$\log x = 1,61605$$

ossia

$$x = 41,32$$

cifra che esprime la concentrazione che dovrebbero avere le urine del soggetto.

Ora in base a tale concentrazione il *débit* ureico (cioè l'urea emessa nelle 24 ore $V \times C$) è dato da

$$2,160 \times 41,32 = 89,22.$$

Tale cifra esprime in grammi la quantità di urea che dovrebbe venire escreta dal nostro soggetto in relazione all'azotemia 0,75 per avere un $K = 0,07$.

Difatti:

$$\frac{0.75}{\sqrt{\frac{89.22 \times \sqrt{41.32}}{5}}} = K\ 0,07$$

Ma poichè il *débit* ureico effettivamente presentato dal nostro infermo era di gr. 32,40 di urea mentre avrebbe dovuto essere — come sopra è stato dimostrato — di gr. 89,42, dalla seguente semplice proporzione:

$$89{,}22 : 100 :: 32{,}40 : x$$

$$x = \frac{32{,}40 \times 100}{89{,}20} = 36{,}31$$

deriva che egli elimina solo il 36,31 % delle sostanze azotate di rifiuto e che però il *deficit* di funzionamento renale per i cataboliti azotati è nel soggetto in esame del (100 — 36,31) 63,69 %.

Dunque la costante $K = 0{,}15$ sta ad indicare nel caso sottoposto al nostro esame il suddetto *deficit.*

A chiarimento di quanto ho esposto e per una più evidente dimostrazione della importanza del metodo di calcolo da me proposto, credo opportuno riportare qui sotto due casi in cui la costante, determinata in base ai consueti dati, risultò uguale a 0,10.

1° Caso	2° Caso
v = cc. 186 (in 60 m')	v = cc. 96 (in 60 m')
V = cc. 4464	V = cc. 2304
C = 6,05 ‰	C = 6,50 ‰
D = 27	D = 15,07
Azotemia = 0,38 ‰	Azotemia = 0,28 ‰
K = 0,10.	K = 0,10.

Abbiamo dunque nei due casi un K espresso dalla stessa cifra, un K che risulta patologico nonostante cifre normali di azotemia (1). Eseguendo ora le operazioni di calcolo sopra riportate si ottiene che il quantitativo di urea che il rene avrebbe dovuto eliminare nelle 24 ore in rapporto all'azoto residuo del sangue è nel 1° caso pari a gr. 45,93 e nel 2° caso pari a gr. 24,55. Tenuto poi conto che il *débit* ureico effettivamente presentato nei due casi è rispettivamente di gr. 27 e di gr. 15,07 si ha che nel 1° caso i reni eliminano il 58,78 % dell'urea, presentando così un *déficit* di funzionamento del 41,22 %; nel 2° caso poi l'eliminazione ureica è del 61,26 % con conseguente *déficit* del 38,74 %.

Non è chi non veda come l'esecuzione del metodo di calcolo da me proposto permetta di arricchire la nostra indagine di dati molto importanti i cui valori variano per ogni singolo caso e che sono rilevabili anche di fronte a costanti espresse dalla stessa cifra.

Gli esempi si potrebbero così moltiplicare; ma tutti stanno a dimostrare come il metodo di calcolo proposto permetta la determinazione in cifra assoluta del quantitativo di urea che il rene malato avrebbe dovuto

(1) È in corso di pubblicazione una mia memoria intesa a dimostrare la grande importanza della determinazione della costante nelle cosidette « leggere azotemie ».

espellere nelle 24 ore in relazione ad una determinata quantità di azoto residuo nel sangue; nonchè quale sia in rapporto alla norma il *deficit* di funzionamento renale nella eliminazione dei cataboliti azotati.

RIASSUNTO.

L'A. espone un suo metodo di calcolo che permette, in confronto della costante di Ambard, la determinazione in cifra assoluta del quantitativo di urea che, nefritici azotemici avrebbero dovuto espellere nelle 24 ore, in relazione ad una determinata quantità di azoto residuo nel sangue e quale sia però, in rapporto alla norma, il *deficit* di funzionamento renale, nella eliminazione dei cataboliti azotati.

Roma, febbraio 1930.

II.

OSPEDALE DI S. GIOVANNI IN ROMA
Primario: Prof. PAOLO ALESSANDRINI.

Zolfo e glicemia

Dott. RICCI ALFREDO, medico aiuto.

L'organismo per vivere ha bisogno di un dato numero di calorie che varia nello stato di riposo o di lavoro (35-55 per kg. del peso del corpo). Le calorie sono somministrate dalla trasformazione delle sostanze albuminoidee, grassi e idrati di carbonio. Le sostanze organiche sviluppano con la loro scomposizione ed ossidazione la maggior parte dell'energia necessaria all'organismo: le sostanze minerali però ritenute di poca importanza per la nutrizione, hanno invece un valore nutritivo non indifferente: sono veicoli di energie, contribuendo alla utilizzazione dei carboidrati e grassi. Non possono essere considerate come vere sostanze nutritive, in quanto che introdotte nell'organismo non sono capaci di sviluppare energie proprie e però sono indispensabili all'economia, attivando i fenomeni di nutrizione; non sono elementi di passaggio, ma si devono considerare come fattori principali dell'assorbimento, dell'assimilazione e della disassimilazione delle materie organiche.

I sali minerali insieme con l'acqua e alcuni gas, sono le sostanze inorganiche che fanno parte dei liquidi e tessuti dell'organismo animale: basta considerare le ceneri ottenute da un organismo per constatare che tutti i tessuti e liquidi contengono una determinata quantità di sostanze minerali: l'organismo contiene in media circa 0,1 % di ceneri, escluso lo scheletro, poichè se si include questo, la percentuale ammonta al 4,7.

I sali pervengono nel sangue principalmente per la via delle radici della vena porta: non subiscono modificazioni notevoli nel tubo digerente, ma solo vengono ivi resi solubili ed assorbibili: le molecole proteiche per l'azione degli enzimi proteolitici si scindono in complessi atomici sempre più semplici e fissano molecole saline. Cosicchè giungono nel sangue in gran parte allo stato di combinazione proteica: così combinati si trovano per la maggior quantità nelle cellule e nei liquidi dell'organismo, in piccola parte disciolti.

Lo zolfo è un componente quasi costante della molecola proteica nella quale è combinato in parte in combinazione stabile, in parte in combinazione labile: lo Schultz dice: non c'è albumina senza zolfo.

Nella composizione di tutte le cellule del nostro organismo entra lo zolfo (Kössel, Roux, Mörner) poichè tutte le proteine, tranne che le protamine (Luciani) contengono zolfo: la prova del biurete, reazione specifica di tutte le sostanze proteiche, la quale consiste nel riscaldare la proteina con liscivia e con acetato di piombo ottenendo prima una colorazione bruna e poi un precipitato nero di solfuro di piombo, è la prova dello zolfo. Secondo Hammarsten il tasso dello zolfo oscilla da un minimo del 2 % nella cornea ad un massimo del 7 % nel pancreas.

I solfati alcalini che esistono normalmente nel sangue e nella maggior parte dei tessuti e liquidi dell'organismo ad eccezione del latte, bile e succo gastrico, provengono in piccolissima parte dagli alimenti, poichè per lo più si formano nell'organismo per l'ossidazione dello zolfo delle sostanze proteiche.

Lo zolfo proveniente dalla scomposizione dell'albumina viene espulso principalmente per i reni come zolfo completamente ossidato nella maggior parte, ossia acido solforico che si combina per la maggior quantità al sodio o al potassio, formando i solfati e zolfo incompletamente ossidato o zolfo neutro.

Naturalmente più intense sono le ossidazioni organiche, minore è la quantità dello zolfo neutro di fronte all'acido e viceversa.

Normalmente la quantità circolante di zolfo è di circa cgr. 0,07-0,10 per litro di siero umano (Loëper): l'80 % è lo zolfo ossidato (solfati), il 20 % lo zolfo neutro. Il tasso dello zolfo totale nel sangue o tiemia, può riscontrarsi modificato in diverse condizioni fisiologiche e patologiche; essendo varie le condizioni morbose che hanno ipertiemia, questa non può avere alcun valore diagnostico. Il rapporto invece zolfo ossidato: zolfo neutro, può avere un certo valore diagnostico e prognostico: così, secondo le ricerche di Loeper, un aumento notevole dello zolfo neutro a scapito dello zolfo ossidato si riscontra nelle affezioni epatiche e surrenali, specialmente negli stati pigmentari (Addison, cirrosi pigmentaria); e ciò perchè il fegato, secondo Loeper, rappresenta l'organo principale di ossidazione dello zolfo neutro. Nella tubercolosi cavitaria in cui vi è una forte disintegrazione di tessuti, nel cancro, nelle cachessie in genere, nelle quali l'attività del fegato è insufficiente alla rapida elaborazione, si trova un aumento dello zolfo neutro eliminato.

Oltrechè al fegato, anche al pancreas e alle ghiandole surrenali, organi tutti nei quali si rileva il più alto contenuto in zolfo, si attribuisce il metabolismo dello zolfo.

Loeper ha notato un tasso alto di zolfo nella corteccia delle ghiandole surrenali e ipertiemia nel cane privato di ambedue le capsule.

Il Campanacci ha dato importanza al pancreas. Autori americani, Abel e Geiling, hanno dimostrato che l'insulina contiene il 48 % di zolfo in combinazione labile e che l'efficacia del preparato diminuisce notevolmente dopo l'allontanamento dello zolfo. Dato l'alto contenuto di zolfo nel pancreas, il Campanacci considera quest'organo come la sede centrale del ricambio dello zolfo. Di più, avendo riscontrato nel diabete un abbassamento

	Nome	Sala	Diagnosi	Zolfo totale nel sangue	Zolfo nelle orine	Glicemia ‰	Glicosuria	Acetone	Acido diacetico	
1	N. Ada	Mazzoni	Convalescente influenza	0,10	2,35	1				
				0,11	2,40	0,90	—	—	—	6 h. dopo una iniezione di zolfo
				0,10	2,40	0,95	—	—	—	24 h. dopo
2	P. Ernesta	Iª Sez.	Convalescente annessite	0,09	1,95	1,20				
				0,10	2,15	1,10	—	—	—	24 h. dopo l'iniez. di zolfo
3	M. Teresa	Sanatorio	T.b.c. polmonare (apiretica)	0,07	2,30	1,05				
				0,07	2,45	1	—	—	—	6 h. dopo l'iniez. di zolfo
4	O. Elena	Id.	Id.	0,06	1,90	1,20				
				0,07	2,20	1,10	—	—	—	6 h. dopo l'iniezione
5	M. Ester	Id.	Id.	0,07	2	1,35				
				0,08	2,30	1,25	—	—	—	Id.
6	E. D'Andrea	Mazzoni	Diabete mellito	0,05	2	4,90	5	ass.	ass.	
				0,06	2,50	4,50	4	»	»	24 h. dopo l'iniezione
				0,06	2,60	3,80	3	»	»	dopo 8 iniez. quotidiane
7	C. Maria	Id.	Id.	0,07	2,10	4,50	4,30	»	»	
				0,08	2,50	3,40	3,70	»	»	6 h. dopo
				0,07	2,50	3,20	2,50	»	»	24 h. dopo
				0,07	2,40	3	2,40	»	»	dopo l'8ª iniez. quotidiana
8	B. Jolanda	Iª Sez.	Id.	0,08	1,90	6,60	5,50	+ +	+ +	
				0,09	2,10	4,50	5	+ +	+ +	8 ore dopo
				0,09	2,15	3,80	4	+ +	+ +	24 h. dopo la 4ª iniezione
9	S. Giuditta	Sanatorio	T.b.c. polmonare e diabete	0,06	1,85	6,50	7	+ +	+ +	
				0,07	2,20	5	6	+ +	+ +	6 ore dopo l'iniezione

del tasso dello zolfo nel sangue, avanza l'ipotesi che il diabete sia sostenuto da una carenza di zolfo, che si rifletterebbe con una insufficiente formazione di insulina.

Ho esaminato la tiemia in soggetti sani, tubercolosi apiretici, perchè il ricambio materiale non venisse influenzato dalla temperatura febbrile e dia-

betici; il suo comportamento in seguito a somministrazione di zolfo per via parenterale e l'azione di esso sulla glicemia, glicosuria e sui corpi chetonici.

La determinazione della glicemia è stata eseguita da me col micrometodo di Mac-Lean. Il dosaggio dello zolfo totale nel siero di sangue e nelle urine l'ho praticato col metodo di Denis e Reed.

Lo zolfo è stato somministrato per iniezione intramuscolare alla dose di gr. 0,001: il preparato usato è stato il Sulfoidol Robin.

Nei soggetti normali, come dai risultati delle mie esperienze, la tiemia oscilla fra cgr. 0,07-0,10 per litro di siero di sangue.

Nei tubercolosi apiretici la tiemia raggiunge le cifre normali più basse.

Nei diabetici esiste, non sempre, una lieve ipotiemia e il grado di questa non è in rapporto alla gravità del diabete. Dopo l'iniezione di zolfo, questo aumenta nel sangue e nelle urine e ancora dopo 24 h. esiste tale aumento sia nei soggetti normali, sia nei tubercolosi o diabetici.

La glicemia nel sano e nel tubercoloso diminuisce di poco dopo la somministrazione di zolfo per via intramuscolare, raggiungendo la massima diminuzione verso la quinta, sesta ora dall'iniezione.

Nel diabetico il tasso glicemico diminuisce di più, dall'1 all'1 1/2 ‰, col massimo verso la 6ª ora dall'iniezione ed ancora dopo 24 ore la glicemia trovasi abbassata.

La chetonuria nel diabetico non viene sensibilmente influenzata dalle iniezioni di zolfo.

Lo zucchero che scompare sotto l'azione dello zolfo quale sorte subisce? Viene ossidato, deposto in qualche organo fuori del sangue o trasformato in qualche altra sostanza?

Il Gordonoff in seguito a somministrazione di zolfo ha visto diminuire il consumo di ossigeno, ossia una diminuzione delle combustioni organiche.

Il Campanacci ha notato egualmente una diminuzione del consumo di ossigeno nell'unità di tempo in rapporto alla somministrazione di zolfo e invece un aumento del glicogene epatico: lo zolfo diminuisce le ossidazioni: forse esso ha funzione catalitica sulle ossido-riduzioni determinate nei tessuti dal *glutatione* di Hopkins, dispetide cui oggi si dà grande importanza nei processi di ossido-riduzione cellulare in genere.

	NOME	Glicemia	Q. R.	
1	D'A. Elisabetta. . .	2,76	0,65	
		2,66	0,70	4 h. dopo l'iniezione di zolfo
		2,60	0,70	5 h. » » » »
		2,26	0,72	6 h. » » » »
2	C. Maria.	3,20	0,72	
		3	0,75	4 h. dopo l'iniezione di zolfo
		2,80	0,78	5 h. » » » »
		2,40	0,80	6 h. » » » »

A due diabetiche ho determinato il Q. R. servendomi dell'eudiometro di Plantefol. Tale determinazione l'ho eseguita a digiuno prima e quattro, cin-

que, sei ore dopo aver loro praticato una iniezione intramuscolare di zolfo, misurando contemporaneamente il tasso glicemico.

Il quoziente respiratorio nel diabetico è più basso che nell'uomo in condizioni normali nel quale è uguale a 0,80.

Come può osservarsi dai risultati delle due esperienze il Q. R. dopo l'iniezione di zolfo è andata aumentando, mentre la glicemia è andata diminuendo: ciò significa che lo zolfo accelera le combustioni e che lo zucchero che diminuisce nel sangue viene bruciato.

Il Q. R. nel sano aumenta dopo l'ingestione di glucosio poichè utilizza il glucosio: nel diabetico il potere glicolitico è diminuito o abolito e perciò il $\frac{CO^2}{O^2}$ aumenta poco o nulla: la misurazione del Q. R. prima e dopo un pasto idrocarbonato fornisce perciò la misura esatta della quantità del glucosio utilizzato dal malato e per conseguenza del suo potere glicolitico totale.

NOME	Sala	Glicemia	Q. R.	
D'A. Elisabetta . .	Mazzoni	2,76	0,63	
		3,20	0,63	due h. dopo l'ingestione di 20 gr. di glucosio.

Ho misurato il Q. R. due ore dopo l'ingestione del glucosio perchè è dimostrata che la ventilazione polmonare cresce al massimo 2 ore dopo il pasto per l'esalazione di acido carbonico che si libera dalla trasformazione del glucosio in grasso.

Nella stessa malata ho voluto vedere il comportamento del Q. R. dopo l'iniezione di zolfo e l'ingestione di glucosio.

NOME	Sala	Glicemia	Q. R.	
D'A. Elisabetta . .	Mazzoni	2,70	0,65	a digiuno
		3,45	0,72	5 ore dopo un'iniezione di zolfo e un'ora dopo l'ingestione di 20 gr. di glucosio
		3,15	0,74	6 ore dopo l'iniezione e 2 ore dopo l'ingestione.

Mentre l'ingestione di 20 gr. di glucosio non ha modificato nella malata il Q. R., questo è aumentato in seguito all'ingestione di glucosio sotto l'azione dello zolfo.

CONCLUSIONI.

1) La tiemia nei tubercolosi raggiunge le cifre più basse della tiemia normale; la tiemia nel diabete è leggermente diminuita.

2) L'iniezione intramuscolare di un mmgr. di zolfo colloidale aumenta lievemente la tiemia e il tempo di eliminazione per i reni oltrepassa le 24 ore.

3) Lo zolfo colloidale per via intramuscolare modifica il metabolismo degli idrati di carbonio abbassando ma di poco il tasso glicemico normale e l'iperglicemia diabetica: la chetonuria è poco influenzata dallo zolfo.

La diminuzione della glicemia persiste oltre le 24 ore.

4) La quantità di zucchero che scompare nel sangue viene bruciato, come lo rivela l'aumento del Q. R.: lo zolfo perciò favorisce le combustioni.

LETTERATURA.

Campanacci. Giornale di Clinica Medica, 1927, pag. 419.
Dirett. Paris Méd., 1927, pag 452.
Leoper, Decourt et Garcin. Presse Méd., 1926, pag. 1209.
Maranelli. *Neozolfoterapia.* Ist. Edit Cis., Milano, 1927.
Achard e Binet. *Examen fonctionnel du poumon.*
Roeger, Widal, Teissier. *Troubles de la nutrition*, fasc. VII.
Luciani. *Fisiologia dell'uomo*

III.

Istituto di clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti nel sangue delle anemie sperimentali e cliniche.

Dott. S. Marino, aiuto e libero docente.

(*Continuazione e fine; vedi numero precedente*).

Acidi grassi non fosfatidici.

Nel cane n. VII restano invariati nel siero nel periodo dell'emolisi, mentre diminuiscono nel periodo successivo. Nei globuli rossi invece sono fortemente diminuiti tanto nel periodo dell'emolisi quanto in quello della rigenerazione globulare.

Nel cane n. VIII sono aumentati nel siero e nei globuli rossi nell'emolisi, cominciano a diminuire nel periodo della rigenerazione globulare. Questa diminuzione nei globuli rossi è più marcata e gli acidi grassi raggiungono un tasso inferiore a quello iniziale.

Cane n. IX sono fortemente diminuiti nel siero e nei globuli nel corso dell'emolisi.

Fosforo lipoide calcolato come P e come P_2O_5.

Si riscontra nel cane n. VII diminuito nel siero e nei globuli nel periodo dell'emolisi, aumentato fino a raggiungere il tasso iniziale nel periodo della rigenerazione globulare.

Nel cane n. VIII lievemente diminuito nel siero, aumentato nei globuli rossi nel periodo dell'emolisi, ritorna al tasso iniziale nella rigenerazione globulare sia nel siero che nei globuli rossi.

Nel cane n. IX si riscontra aumentato nel siero e nei globuli nel periodo dell'emolisi.

*
* *

Nelle seguenti tabelle riassumiamo i risultati ottenuti:

I TABELLA *riassuntiva dei risultati ottenuti negli animali sottoposti a salasso.*

Nº dell'animale	Peso dell'animale Kg.	Data	Stato dell'animale	% di sangue fresco defibrinato								OSSERVAZIONI
				Acidi grassi			Colesterina			Fosforo lipoide calcolato come		
				Precipitato acetonico	Estratto acetonico	Totali	Libera	Combinata	Totale	P	P_2O_5	
1	5.900	2-2-925	Digiuno da 12 h.	0,1631	0,0842	0,2473	0, 112	0, 042	0, 154	0,0285	0,0652	
		„ „ „										Si estraggono cc. 60 di sangue.
	5.900	10-2-925	» »	0,1224	0,0896	0,2120	0, 128	0, 036	0, 164	0,0150	00,344	Si estraggono cc. 90 di sangue.
	5.300	25-2-925	» »									Si estraggono cc. 150 di sangue.
		26-2-925	» »	0,1224	0,3584	0,4808	0, 145	0, 017	0, 162	0,0172	0,0395	
	5.	7 3-925	» »	0,1896	0,4032	0,5928	0, 107	0, 042	0, 149	0,0207	0,0474	
2	8.	12-3-925	» »	0,1732	0,0926	0,2658	0,0943	0,0431	0,1374	0,0283	0,0648	
		13-3-925										Si estraggono cc. 160 di sangue.
		20 3-925										Si estraggono cc. 60 di sangue.
		22-3-925	» »	0, 212	0, 336	0, 548	0, 117	0, 027	0, 144	0,0183	0,0429	
		26-3-925										Si estraggono cc. 120 di sangue.
		29-3-925	» »	0,1896	0,5824	0,7720	0, 165	0, 039	0, 204	0,0173	0,0397	
	6.800	1-4-925										Si estraggono cc. 140 di sangue
	7.800	20-4 925	» »	0,1337	0, 47	0,6037	0, 190	0, 058	0, 248	0,0235	0,0538	
3	10.500	18-1-926	» »	0, 201	0, 104	0, 305	0, 128	0,0165	0,1445	0,0062	0.0142	
		„ „ „										Si estraggono cc. 90 di sangue.
	10.500	20-1-926	» »	0, 245	0, 154	0, 399	0, 117	0,0576	0,1746	0,0194	0,0444	Si estraggono cc. 100 di sangue.
		28-1-926										Si estraggono cc. 100 di sangue.

Segue TABELLA I.

	10.500	3-2-926	»	»	0, 269	0, 179	0, 448	0,1304	0,0241	0,1545	0,0204	0,0468	Si estraggono cc. 180 di sangue.
	9.800	15-2-926	»	»	0, 230	0, 136	0, 366	0, 164	0, 019	0, 183	0,0204	0,0468	
4	8.500	20 2-926	»	»	0, 212	0, 236	0, 448	0, 132	0, 038	0, 170	0,0301	0,0689	Si estraggono cc. 60 di sangue.
		24-2-926											Si estraggono cc. 100 di sangue.
		26-2-926											Si estraggono cc. 80 di sangue.
	8.200	27-2-926											
	8.700	10-3-926	»	»	0,1224	0,1688	0,2912	0, 173	0, 028	0, 201	0,0081	0,0187	Si estraggono cc. 220 di sangue.
	7.200	15-3-926	»	»	0,0224	0, 224	0,2464	0, 145	0, 036	0, 181	0,0213	0,0488	Si estraggono cc. 170 di sangue.
	7.100	25-3-926	»	»	0,1672	0,2584	0,4256	0, 140	0, 037	0, 177	0,0194	0,0444	

II TABELLA *riassuntiva dei risultati ottenuti negli animali sottoposti ad avvelenamento emolitico.*

Nº dell'animale	Peso dell'animale Kg.	Data	Stato dell'animale	% di sangue fresco defibrinato								*OSSERVAZIONI*
				Acidi grassi			Colesterina			Fosforo lipoide calcolato come		
				Precipitato acetonico	Estratto acetonico	Totali	Libera	Combinata	Totale	P	P_2O_5	
5	7.800	18-4-925	Digiuno da 12 h	0,1168	0,2185	0,3353	0, 130	00	0, 130	0, 021	0, 048	
		" " "										S'iniettano cgr. 28 di pirodina.
	7.600	24-4-925	»	0,1168	0, 168	0,2848	0, 195	00	0, 195	0,0239	0,0548	Periodo di distruz. globulare.
	7.500	27-4-925	»	0,1168	0,2521	0,3689	0,0601	0, 037	0,0971	0, 021	0,0480	Periodo di rigeneraz. globulare.
6	6.300	20-4-925	»	0,1336	0,1848	0,3184	0, 133	0,0145	0,1475	0,0174	0,0398	
		" " "										S'iniettano cgr. 45 di toluilendiamina.
	6.100	24-4-925	»	0,1168	0,2689	0,3857	0, 189	0,0414	0,2304	0,0255	0,0578	Periodo di distruz. globulare.
	6.200	29-4-925	»	0,1168	0,1848	0,3016	0, 095	0, 045	0, 140	0,0219	0,0499	Periodo di rigeneraz. globulare.

III TABELLA *riassuntiva dei risultati ottenuti nel siero e nei globuli rossi degli animali sottoposti ad avvelenamento emolitico.*

N. dell'animale	Peso dell'animale Kg.	Data	Stato dell'animale	% di siero								OSSERVAZIONI
				Acidi grassi			Colesterina			Fosforo lipoide calcolato come		
				Precipit. acetonico	Estratto acetonico	Totali	Libera	Combin.	Totale	P.	P_2O_5	
7	7.700	1-4-926	Digiuno da 12 h.	0.840	0.336	1.176	0.0582	00	0.0582	0.0242	0.0556	
		2 » »	» »									S'iniettano cgr. 34 di toluilendiamina.
		5 » »	» »	0.280	0.336	0.616	0.0486	0.0194	0 0680	0.0128	0.0294	Periodo di emolisi.
		15 » »	» »	0.462	0.322	0.784	0.093	0.042	0.135	0.0243	0.0557	Periodo di rigenerazione globulare.
8	7.800	24-4-926	» »	0.2689	0.3697	0.6386	0.061	0.0174	0.0784	0.0261	0.0599	
		25 » »	» »									S'inietta gr. 1 di toluilendiamina.
		1-5 »	» »	0.112	0.504	0.616	0.1118	0.1045	0.2163	0.0210	0.0482	Periodo di emolisi.
		8 » »	» »	0.243	0.4201	0.6631	0.0896	0.0640	0.1536	0.026	0.0598	Periodo di rigenerazione globulare.
9	8.500	30-5-926	» »	0.619	0.928	1.547	0.434	0.087	0.521	0.0194	0.0444	
		1-6 »	» »									S'iniettano cgr. 50 di toluilendiamina.
		3 » »	» »	0.756	0.388	1.144	0.1871	0.0243	0.2114	0.0318	0.0730	Periodo di emolisi.

Segue TABELLA III.

N. dell'animale	Peso dell' animale K.	Data	Stato dell'animale	% di globuli rossi — Acidi grassi: Precipit. acetonico	Estratto acetonico	Totali	Colesterina: Libera	Combin.	Totale	Fosforo lipoide calcolato come: P.	P_2O_5	OSSERVAZIONI
7	7.700	1-4-926	Digiuno da 12 h.	0.1978	0.2968	0.4916	0.136	00	0.136	0.0250	0.0578	
		2 » »	» »									Si iniettano cgr. 34 di toluilendiamina.
		5 » »	» »	0.1261	0.1681	0.2942	0.0764	0.0036	0.0800	0 0186	0.0426	Periodo di emolisi.
		15 » »	» »	0.283	0.192	0.475	0.063	0.006	0.069	0.024	0.0549	Periodo di rigenerazione globulare.
8	7.800	24-4-926	» »	0.3543	0.284	0.6383	0.1503	0.040	0.1903	0.0291	0.0666	
		25 » »	» »									S'inietta gr. 1 di toluilendiamina.
		1-5 »	» »	0.143	0.5045	0.6475	0.1965	0.0509	0.2474	0.0478	0.1096	Periodo di emolisi.
		8 » »	» »	0.236	0.194	0.430	0.145	0.0036	0.181	0.0291	C.0666	Periodo di rigenerazione globulare.
9	8.500	30-5-926	» »	0 48	0.838	1.318	0.5116	0.0432	0.5548	0.0132	0.0302	
		1-6 »	» »									Si iniettano cgr. 50 di toluilendiamina.
		3 » »	» »	0.168	0.336	0.504	0.160	00	0.160	0.0399	0.0913	Periodo di emolisi.

IV Tabella. *Rapporti delle frazioni del sangue degli animali sottoposti a salasso e ad avvelenamento emolitico.*

Nº dell'animale	RAPPORTO Acidi grassi fosfatidici / Acidi grassi totali	RAPPORTO Colesterina totale / Acidi grassi totali	RAPPORTO Colesterina totale / Acidi grassi fosfatidici	OSSERVAZIONI
1	0,6595	0,6227	0,9442	I n.i 1-2-3-4 indicano gli animali salassati; i n.i 5-6 gli animali sottoposti ad avvelenamento emolitico. I rapporti tra le varie frazioni lipoidee riguardano i valori ottenuti nei diversi momenti dell'esperimento e registrati nelle tabelle I e II.
	0,5773	0,7735	1,3398	
	0,2545	0,3369	1,3235	
	0,3198	0,2513	0,7858	
2	0,6516	0,5169	0,7933	
	0,3868	0,2627	0,6792	
	0,2455	0,2642	1,0759	
	0,2214	0,4108	1,8548	
3	0,6590	0,4737	0,7189	
	0,6140	0,4350	0,7085	
	0,6004	0,3448	0,5743	
	0,6284	0,5000	0,7956	
4	0,4732	0,3794	0,8018	
	0,4203	0,6902	1,6421	
	0,0909	0,7345	8,0803	
	0,3928	0,4158	1,0586	
5	0,3483	0,3877	1,1130	
	0,4101	0,6846	1,6695	
	0,3166	0,2632	0,8313	
6	0,4195	0,4632	1,1040	
	0,3028	0,5973	1,9726	
	0,3872	0,4641	1,1986	

V Tabella. *Rapporti delle frazioni lipoidee del siero e dei globuli rossi degli animali sottoposti ad avvelenamento emolitico.*

Numero dell'animale	SIERO — RAPPORTO			GLOBULI ROSSI — RAPPORTO			OSSERVAZIONI
	Acidi grassi fosfatidici / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi fosfatidici	Acidi grassi fosfatidici / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi fosfatidici	
7	0,7142	0,0495	0,0692	0,3999	0,2749	0,6875	Questi rapporti riguardano i valori ottenuti nell'avvelenamento emolitico e sono registrati nella tab. III.
	0,4545	0,1103	0,2428	0,4286	0,2719	0,6344	
	0,5892	0,1721	0,2922	0,5957	0,1452	0,2438	
8	0,4210	0,1227	0,2915	0,5550	0,2981	0,5371	
	0,1818	0,3511	1,9312	0,2208	0,3820	1,7300	
	0,3664	0,2316	0,6320	0,5488	0,4209	0,7669	
9	0,4000	0,3367	0,8416	0,3641	0,4209	1,1558	
	0,6608	0,1847	0,2794	0,3333	0,3174	0,9523	

Riassumendo dunque dal punto di vista biochimico notiamo che:

Nell'avvelenamento emolitico gli acidi grassi non fosfatidici, se sono diminuiti nel periodo dell'emolisi ed aumentati nel periodo della rigenerazione globulare nel cane n. V, seguono un comportamento perfettamente opposto nel cane n. VI, ciò che però potrebbe essere messo in rapporto colla natura dell'avvelenamento, essendo stato il primo trattato con pirodina ed il secondo con toluilendiamina.

Anche nei cani, nei quali si eseguono i dosaggi separatamente nel siero e nei globuli rossi, gli acidi grassi non fosfatidici seguono un comportamento irregolare, così nel cane n. VII, sono quasi immutati nel siero, diminuiti nei globuli rossi, mentre nel cane n. VIII sono aumentati nel siero e nei globuli rossi, nei quali però nel periodo di rigenerazione globulare diminuiscono nuovamente portandosi ad un livello inferiore a quello iniziale.

Nel cane n. IX invece gli acidi grassi non fosfatidici subiscono una diminuzione abbastanza marcata sia nel siero che nei globuli rossi.

Nel salasso invece gli acidi grassi non fosfatidici seguono un comportamento più regolare; essi aumentano in tutti i cani ed in tutti i periodi nei quali furono praticati i dosaggi, ad eccezione del cane n. IV, nel quale immediatamente dopo una serie di salassi, appaiono leggermente diminuiti.

Per i fosfatidi, mentre nel cane avvelenato con pirodina sono rimasti invariati, nel cane n. VI, avvelenato con toluilendiamina, subiscono una diminuzione marcata. Anche negli altri animali, anch'essi avvelenati con toluilendiamina (cani n. 7-8) si ha in generale diminuzione di fosfatidi nel siero e nei globuli rossi.

Nel cane n. IX invece si ha aumento nel siero e diminuzione nei globuli rossi. È da notare però che nel periodo della rigenerazione globulare, i fosfatidi tendono ad aumentare, superando nei globuli rossi il valore iniziale, come nel cane n. VII.

Questi risultati contrastano nella maggior parte con quelli ottenuti da Iastrovitz, il quale, similmente a quanto abbiamo noi ottenuto nel cane n. IX, avrebbe riscontrato in genere aumento nel siero e diminuzione nei globuli rossi.

Nel salasso i fosfatidi sono aumentati in alcuni casi, diminuiti in altri, in opposizione ai risultati ottenuti da Horiuchi Yajiro (51) e specialmente da Bloor (52), il quale costantemente riscontrò forte aumento dei fosfatidi nel plasma degli animali salassati.

Per quanto riguarda la colesterina libera nell'avvelenamento emolitico essa è notevolmente aumentata nel periodo dell'emolisi, diminuita invece nella rigenerazione globulare, analogamente a quanto è stato riscontrato da altri autori. Per gli eteri di colesterina è opportuno ricordare che nell'anemia non abbiamo potuto notare il diverso comportamento nel siero e nei corpuscoli rossi, come ha osservato il Bodansky, che cioè gli eteri di colesterina assenti nei corpuscoli rossi normali, vi si trovano in condizioni anemiche e in proporzioni tanto maggiori quanto più grave è l'anemia. Infatti, se la colesterina combinata era assente nei corpuscoli normali nel

(51) L. c.
(52) Journ. of Biol. Chem., 1920.

cane n. VII era presente invece negli altri due cani, ed anzi, nel cane n. IX è scomparsa nella condizione di anemia.

Degno di rilievo è anche il reperto del cane n. V; in esso la colesterina combinata, assente nel sangue intiero difibrinato in condizioni normali e nell'acme dell'avvelenamento, è comparsa nel periodo della rigenerazione globulare.

Per il salasso, analogamente a quanto è stato riscontrato da Mauriac, abbiamo costantemente notato aumento della colesterina libera. La colesterina combinata in tre casi diminuisce nel periodo successivo al salasso, ed aumenta in seguito; in un caso si trova invece aumentata in quantità piuttosto marcata in tutto il periodo dell'esperimento.

Per il fosforo lipoide: nel salasso nella maggior parte dei casi troviamo diminuzione; nell'avvelenamento emolitico invece o non si notano differenze, degne di nota, rispetto ai valori iniziali oppure si ha talora diminuzione, talora aumento nel periodo dell'emolisi, mentre nel periodo della rigenerazione globulare si ha ritorno al valore normale tanto nel sangue intero che separatamente nel siero e nei globuli rossi.

Rapporti. — Per quanto riguarda i rapporti nei quali stanno i lipoidi fra di loro anzitutto notiamo che essi presentano delle variazioni individuali abbastanza notevoli, non solo nel sangue intero, ma anche nel siero e nei globuli rossi. Nel corso dell'esperimento sia nel salasso che nell'avvelenamento emolitico questi rapporti subiscono spostamenti notevoli in relazione alle modificazioni quantitative degli acidi grassi totali e delle varie frazioni lipoidee. Queste modificazioni non sono però costanti nei diversi animali ed invece seguono quella variabilità riscontrata nelle singole frazioni.

Esaminando i varii rapporti nei singoli animali sottoposti ad esperimento troviamo che: nell'avvelenamento emolitico il rapporto

$$\frac{\text{Ac. gr. fosfatidici}}{\text{Ac. gr. totali}}$$

nel sangue intero aumenta in un caso e diminuisce in un altro nel periodo della distruzione globulare, mentre si trova costantemente diminuito rispetto al valore iniziale nel periodo della rigenerazione globulare.

Anche nel siero e nei globuli rossi questo rapporto segue un andamento piuttosto irregolare: diminuisce nel periodo della distruzione globulare in due casi, aumenta in uno; ritorna ad aumentare nel periodo della rigenerazione globulare superando o riportandosi quasi al normale nei globuli rossi e restando nel siero ad un livello inferiore al valore iniziale.

Il rapporto

$$\frac{\text{colesterina totale}}{\text{Ac. gr. totali}}$$

nel sangue intero aumenta nel periodo dell'emolisi, diminuisce nel periodo della rigenerazione globulare. Nel siero e nei globuli rossi invece segue un comportamento diverso. Nel siero in genere si trova aumentato sia nel periodo dell'emolisi che nel periodo della rigenerazione globulare.

Nel cane n. IX invece nel periodo dell'emolisi si trova diminuito. Nei globuli rossi questo rapporto colesterina totale: ac. grassi totali segue un andamento più irregolare; infatti nel periodo dell'emolisi mentre nel cane

n. VII resta quasi invariato, aumenta nel cane n. VIII, e diminuisce nel cane n. IX. Nella rigenerazione globulare diminuisce in un cane, aumenta nell'altro.

Il rapporto $\frac{\text{Colest. totale}}{\text{Ac. gr. fosfatidici}}$ nel sangue intero aumenta nel periodo dell'emolisi e diminuisce nel periodo della rigenerazione globulare, restando però nel cane n. VI ad un livello superiore a quello iniziale.

Un comportamento differente invece ha questo rapporto nel siero e nei globuli rossi; infatti mentre nel siero, nella maggior parte dei casi, si trova aumentato, nei globuli rossi si trova diminuito sia nel periodo dell'emolisi che in quello della rigenerazione globulare.

Nel cane n. IX però il rapporto colesterina totale: acidi grassi e fosfatidi, a differenza dei cani n. VII e n. VIII, nel siero, nel periodo dell'emolisi, si trova diminuito.

Nel cane n. VIII poi questo rapporto nei globuli rossi si presenta aumentato sia nel periodo dell'emolisi che nel periodo della rigenerazione globulare.

Nel salasso il rapporto $\frac{\text{Ac. gr. fosfatidici}}{\text{Ac. gr. totali}}$ diminuisce sia immediatamente dopo il salasso sia in un periodo più lontano quando la massa del sangue comincia a rigenerarsi. In un caso però resta quasi invariato.

I rapporti $\frac{\text{Colest. totale}}{\text{Ac. gr. totali}}$ e $\frac{\text{Colest. totale}}{\text{A. gr. fosfatidici}}$ seguono un comportamento vario, così in alcuni casi sono diminuiti, in altri aumentati, sia subito dopo il salasso che dopo molti giorni.

In conclusione dunque se i risultati ottenuti non sono concordi nei varii animali sottoposti ad esperimento tuttavia sono degni di interesse e permettono di rilevare l'importanza dei lipoidi sia nelle anemie emolitiche che da salasso. Sopratutto degno di nota è il comportamento dei lipoidi nell'avvelenamento emolitico per le variazioni, che si osservano nel periodo dell'emolisi ed in quello della rigenerazione globulare.

PARTE CLINICA.

Riferiamo qui 18 casi di anemie di diversa gravità e di etiologia varia, di cui, sei casi di anemia da malaria cronica, due da sepsi streptococcica, due da nefrite cronica, uno da anchilostomiasi, uno da polisierosite tubercolare, due da emoglobinuria malarica, un caso di anemia secondaria a emorragie, un caso di anemia a tipo pernicioso, due casi di anemia perniciosa.

Per ognuno dei casi è stata determinata nel sangue intero defibrinato la quantità degli acidi grassi, dei fosfatidi, del fosforo lipoide e della colesterina totale.

I. — Anemia da malaria cronica.

C. P., anni 60. Anamnesi familiare e personale remota negativa. Tre anni fa malaria a tipo terzanario, curata irregolarmente e recidivata più volte. Forte fumatore. Nega lues e malattie veneree.

Il 10 dicembre 1925 malessere generale, febbre, continuata poi con lievi remittenze, anoressia, pallore progressivo, spossatezza, dimagramento.

E. O. Cospicuo pallore, subittero della cute e delle sclere. Cianosi dei pomelli, delle labbra e delle estremità. Succulenza della faccia, lievi edemi pretibiali.

Cuore: nulla di anormale.

Polso teso, ritmico.

Torace: segni di enfisema, qualche rantolo umido a medie bolle alle basi.

Milza: in alto all'8° spazio, in basso si palpa due dita sotto l'arco costale, dura.

Fegato nei limiti.

Esame sangue (20-I-1926): Globuli rossi 1.000.000; Hb. 26; V. gl. 1,30; leucociti 4800; anisocitosi spiccata, normoblasti numerosi.

Formula leucocitaria normale.

Negativa la ricerca di parassiti malarici.

Il giorno 8-IV-1926 l'esame del sangue dà: globuli rossi 2.000.000; Hb. 42; V. gl. 1,05; leucociti 4.600; anisocitosi, nessun forma giovane della serie rossa.

Formula leucocitaria normale.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,184 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,252 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0221 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0507 %; colesterina totale gr. 0,083 %.

II. — Anemia da malaria cronica.

A. M., anni 26. Maritata a 20 anni con uomo sano: tre gravidanze.

Nel luglio 1925 per due mesi ebbe metrorragie imponenti, cessate per l'insorgere della terza gravidanza. Durante quest'ultima, dall'agosto 1925, trovandosi in zona malarica, ha avuto ogni giorno nel pomeriggio brividi, seguiti da senso di calore, peso al capo, dolori muscolari diffusi, astenia; nella notte sudori.

Continuò a lavorare senza curarsi. Dal quinto mese di gravidanza i disturbi si accentuarono: cefalea continua, astenia, dispnea da sforzo, palpitazioni, vertigini.

Parto a termine, normale, alla fine di aprile, secondamento ritardato, con emissione di grossi coaguli; subito dopo il parto segni di anemia grave.

E. O. Condizioni generali deperite.

Colorito della cute e delle mucose intensamente pallido.

Torace: nulla di notevole.

Cuore: nei limiti; alla ascoltazione il primo tono alla punta e alla base è seguito da lieve soffio.

Milza e fegato nei limiti.

Esame urine: 14-V-1926: albumina ++; sedimento: numerose emazie e leucociti ben conservati e disfatti.

Esame per parassiti malarici ripetutamente negativi.

Esame sangue (13-V-1926): Globuli rossi 1.400.000; Hb. 25; V. gl. 0,90; globuli bianchi 7.000; anisocitosi e poichilocitosi.

Formula leucocitaria normale.

Resistenza globulare normale.

Giorno 19-V-1926 si ripete l'esame del sangue: globuli rossi 2.000.000; Hb. 40; V. gl. 1; globuli bianchi 8.500.

A carico della serie rossa: anisocitosi e poichilocitosi spiccate.

Formula leucocitaria normale.

L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,476 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,112 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0341 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0781 %; colesterina totale gr. 0,040 %.

III. — Anemia da malaria cronica.

V. A., anni 35. Nulla nell'anamnesi familiare.

La paziente ha vissuto sempre in zona malarica.

Dall'età di 18 anni è andata soggetta annualmente, nei mesi estivi, ad accessi febbrili, malarici, curati con chinino. Nell'agosto 1925 nuovo accesso febbrile, curato irregolarmente e insufficientemente, con chinino, per cui la febbre si protrasse quasi quotidianamente fino all'ottobre.

In seguito si andò determinando e accentuando uno stato anemico, con decadimento delle forze e dello stato generale.

E. O. Intenso pallore della cute e delle mucose visibili.

Cuore e torace, nulla di notevole.

Milza in alto all'8° spazio, in basso a due dita dall'arco costale, dura.

Fegato ad un dito circa al disotto dell'arco costale.

Esame sangue (13-X-1925): globuli rossi 975.000; Hb. 22; V. gl. 1,13; leucociti 4.000; anisocitosi e poichilocitosi, policromatofilia.

Formula leucocitaria normale.

Si ripete l'esame del sangue il 17-XI-1925: globuli rossi 3.650.000; Hb. 50; V. gl. 0,69; leucociti 4800; anisocitosi e poichilocitosi.

Formula leucocitaria normale.

Esame per parassiti malarici negativo.

L'esame chimico del sangue flororato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,196 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,28 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0345 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0791 %; colesterina totale gr. 0,061 %.

IV. — Anemia grave da malaria cronica.

P. M., anni 11. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare remota.

Nel luglio 1924 abitando con la famiglia in località malarica, fu preso da febbre, non preceduta da brivido, che raggiunse i 40° e dopo tre giorni cessò con modico sudore, per ricomparire, cogli stessi caratteri, dopo pochi giorni di apiressia.

Ricoverato in ospedale e sottoposto a cura chininica, fu dimesso dopo circa 20 giorni di degenza. In seguito gli attacchi febbrili si sono ripetuti a lunghi intervalli sempre con temperatura alta finchè l'infermo avendo notato un progressivo deperimento e un colorito molto pallido della cute chiese di essere ricoverato in Clinica.

E. O. (12-XI-1925): Condizioni generali molto scadenti con colorito della pelle e delle mucose molto pallido.

Torace normale.

Cuore nei limiti; impuro il primo tono alla punta, rinforzato il 2° alla base.

Milza, notevolmente aumentata di volume, arriva in basso a due dita al disotto dell'ombelicale trasversa, in alto alla 7ª costola.

Fegato in alto alla 5ª costola, in basso deborda un dito dall'arco costale.

Esame di urine: albumina tracce minime. Urobilina presente in tracce. Nulla di notevole al sedimento.

Esame sangue (17-XI-1925): presenza di numerose semilune: globuli rossi 1.645.000; Hb. 45; V. gl. 1,36; leucociti 6.000.

Formula leucocitaria normale.

Esame chimico del sangue flororato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,175 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,262 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,054 % fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1255 %; colesterina totale gr. 0,076 %.

V. — Anemia grave da malaria cronica.

S. V., anni 40. Nulla di notevole fino all'età di 20 anni, epoca in cui contrasse infezione malarica, curata irregolarmente e che si protrasse per lungo tempo.

Dal 1912 fino all'agosto del 1925 sempre in buone condizioni di salute accudendo assiduamente al suo lavoro in varie località della campagna romana.

Il giorno 4 agosto 1925 nelle prime ore della sera fu preso improvvisamente da forte brivido, durato circa un'ora, cui seguì temperatura febbrile, cessata nella notte con sudorazione.

Gli accessi febbrili si sono ripetuti, a giorni alterni da prima e poi a intervalli più lunghi, sempre con i caratteri suaccennati.

Prese del chinino e gli accessi febbrili nel mese di novembre non si sono più ripetuti. Durante questo periodo di malattia però l'infermo cominciò ad avvertire debolezza accentuata, anoressia e pallore spiccato alla cute, tanto che credette opportuno farsi ricoverare in Clinica.

E. O. Condizioni generali scadenti.

Cute e mucose visibili intensamente pallide.

Cuore: alla punta lieve soffio sistolico non propagato

Fegato e milza a due dita al disotto dell'arco costale.

Nulla di notevole a carico degli altri organi.

Urine normali. Reazione di Wassermann negativa. Lieve rialzo termico serotino. All'esame del sangue presenza di parassiti della terzana maligna.

Esame del sangue (8-I-1926): globuli rossi 1.400.000; Hb. 34; V. gl. 1,32; leucociti 2.700.

Spiccata anisocitosi (macro- e microciti) e poichilocitosi.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,128 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,186 %; fosforo lipoide calcolato come P 0,1028 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,2345 %; colesterina totale gr. 0,048 %.

Dimesso dalla Clinica nel gennaio del 1926 in condizioni migliorate, vi rientra l'11 giugno 1926 per il ripetersi degli accessi febbrili con contemporanea debolezza generale e pallore spiccato della cute.

Esame del sangue (1-VIII-1926): Globuli rossi 1.300.000; Hb. 30; V. gl. 1,10; leucociti 3200.

Poichilocitosi ed anisocitosi.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,112 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,308 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0241 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0558 %; colesterina totale gr. 0,068 %.

VI. — Anemia da sepsi streptococcica.

T. Fr., anni 19. Nell'anamnesi remota nulla di notevole.

Un anno fa blenorragia con cistite guarita completamente.

Negli ultimi mesi dolenzia vaga all'addome e dispnea da sforzo.

Il 10 febbraio all'improvviso, diminuzione nella diuresi con urine di colorito rosso scuro.

Il 3 marzo 1926 febbre alta, preceduta da brivido, accompagnata da artralgie lievi; vomito con schiuma giallastra.

La cute si fece intensamente pallida. La febbre si è mantenuta alta e continua, con grave prostrazione, viva sete e insonnia, pallore giallognolo sempre più intenso; urine scarse e rossastre.

E. O.: stato generale abbattuto. Colorito intensamente pallido.

Torace: respiro diffusamente aspro: qua e là sibili e ronchi; alla base destra rantoli a piccole, medie e grosse bolle, in ed espiratori.

Cuore non aumentato di volume; all'ascoltazione: alla punta 1° tono forte, seguito da soffio lieve, dolce, che non si propaga.

Milza e fegato lievemente aumentati di volume.

Esame del sangue (30-III-1926): globuli rossi 2.300.000; Hb. 48; V. gl. 1,04; globuli bianchi 5200.

Forte anisocitosi e poichilocitosi, emazie basofile; rari normoblasti.

Formula leucocitaria normale.

Emocultura positiva per streptococco emolitico.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,252 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,112 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0414 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0948 %; colesterina totale gr. 0,126 %.

VII. — Anemia da sepsi streptococcica.

P. A., anni 29. Nulla nell'anamnesi familiare.

Negativa l'anamnesi personale remota.

Nel 1918 broncopolmonite influenzale: residuarono malessere, astenia, debolezza generale.

Nel 1921 eresipela all'arto inferiore destro.

Il 10 marzo 1926 febbre alta, preceduta da intenso brivido di freddo, che si è continuata nei giorni seguenti sempre alta, accompagnandosi a malessere, astenia, debolezza generale e pallore sempre più intenso della cute.

E. O.: pallore notevole della cute e delle mucose.

Condizioni di nutrizione discrete.

Nulla a carico del torace.

Cuore nei limiti, normale all'ascoltazione.

Fegato nei limiti. Milza appena debordante dall'arcata costale.

Esame urine negativo.

R. W. negativa.

Il 20 aprile l'emocultura risulta positiva per streptococco emolitico.

Esame sangue (8-IV-1926): globuli rossi 2.800.000; Hb. 65; V. gl. 1,16; leucociti 3800. Micro-, macro- e megalociti: rari normoblasti, poichilocitosi accentuata.

Formula leucocitaria normale

L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,187 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,270 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,022 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,056 %; colesterina totale gr. 0,165 %.

VIII. — Anemia da nefrite cronica.

D. M., anni 35. Nulla nell'anamnesi remota. Sposata a 19 anni, tre gravidanze a termine.

Nel dicembre 1924 tonsillite con febbre elevata continua: guarigione completa senza postumi.

Nel dicembre 1925, al sesto mese della terza gravidanza, malessere generale, astenia progressiva, stato di ansia; nel gennaio 1926 improvvisamente edemi al viso e cefalea intensa. Diuresi abbondante, urine chiare limpide.

Il 31 gennaio parto prematuro spontaneo; dopo il parto notevoli e ripetute emorragie uterine ed abbondanti epistassi.

Stato anemico, spossatezza crescente, cefalea intensa.

E. O. Colorito pallido della cute e delle mucose.

A carico del torace nulla di notevole.

Cuore: punta al 5° spazio all'esterno dell'emiclaveare.

Margine destro deborda di un centimetro, margine sinistro normale. All'ascoltazione: alla punta ritmo di galoppo, con accentuazione del secondo tono sul focolaio aortico.

Polso di frequenza aumentata, a pressione alta.

Milza e fegato nei limiti.

Esame urine (23-II-1926): Albumina 1 ‰; sedimento: cilindri ialini e ialinogranulosi, leucociti.

Pressione arteriosa al Pachon: Mx 172; Mn 73.

Azotemia 0,96 ‰.

Esame del sangue (23-II-1926): globuli rossi 1.500.000; Hb. 20; V. gl. 0,66; leucociti 11.600.

Anisocitosi, poichilocitosi, emazie basofile.

Formula leucocitaria: leggera neutrofilia.

Esame sangue (23-III-1926): globuli rossi 1.970.000; Hb. 45; V. gl. 1,18; leucociti 9000.

Aniso- e poichilocitosi spiccate.

Formula leucocitaria normale.

L'esame chimico del sangue dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,156 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,308 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0241 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0552 %; colesterina totale gr. 0,070 %.

IX. — Anemia da nefrite cronica.

Tr. T., anni 32. Nell'anamnesi remota, durante la prima gravidanza a 28 anni nefrite, riacutizzata nelle gravidanza successive, con astenia progressiva, vomiti ripetuti, pallore, qualche volta affanno, non edemi, non cefalea, diuresi normale.

Nel marzo 1926 improvvisamente febbre a 38°, che durò continua per otto giorni; lievi brividi, indebolimento della vista, dolori articolari agli arti inferiori, dimagramento, accentuazione del pallore: diuresi sempre normale; urine chiare. Cessata la febbre per crisi, persistettero i disturbi generali.

E. O.: condizioni generali scadenti; colorito della cute giallo pallido subitterico. Mucose pallide. Pannicolo adiposo scarso, muscolatura ipotrofica.

Torace: nulla di notevole.

Cuore: punta alla 6ª costa un centimetro all'esterno dell'emiclaveare: limite destro normale. Toni netti, secondo tono aortico rinforzato, nessun rumore.

Milza appena debordante dall'arco, dura.

Fegato nei limiti.

Esame urine (2-V-1926): Albumina 2 ‰. Sedimento: numerose cellule di sfaldamento e leucociti, emazie scarsissime, cilindri ialino-granulosi.

Azotemia 4-V-1926: 2,3 ‰.

Azotemia 6-V-1926: 2,11 ‰.

Pressione arteriosa al Pachon:

2-V-1926: Mx 190; Mn 110.

3-V-1926: Mx 165; Mn 110.

4-V-1926: Mx 140; Mn 110.

Esame sangue (4-V-1926): globuli rossi 1.950.000; Hb. 38; V. gl. 0,96; leucociti 6600. Aniso- e poichilocitosi spiccate, emazie basofile.

Formula leucocitaria normale.

L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,10 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,14 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0474 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1086 %; colesterina totale gr. 0,087 %.

X. — Anemia da anchilostomiasi.

P. A., anni 31. Fin da ragazzo, a periodi, bronchiti febbrili lievi.

Da sei anni fa il manovale nei dintorni di Roma

Dal 2 marzo 1926 accessi febbrili quotidiani, preceduti da brivido, seguiti da sudore abbondante; con la febbre, cefalea intensa e malessere generale. Cure chininiche ripetute non dànno alcun giovamento.

Contemporaneamente alla febbre, nelle regioni parotidee, tumefazione dolorosa.

Alvo regolare, feci semi-liquide.

E. O. Condizioni generali depresse. Cute fortemente pallida, di tono avorio verdastro.

Torace normale.

Cuore: punta al 5° spazio, all'esterno dell'emiclaveare; margine sinistro un po' aumentato. All'ascoltazione: alla punta il 1° tono è seguito da soffio aspro, che occupa tutta la piccola pausa, secondo tono netto. Alla base lieve soffio sistolico, secondo tono netto.

Addome trattabile. La milza deborda di tre dita, dura; in alto alla 7ª costola. Fegato appena sotto l'arco.

Esame urine negativo.

Emocultura negativa.

R. W.: negativa.

Azotemia 0,37 ‰.

Ortodiagramma: cuore aumentato a carico del ventricolo sinistro.

Esame oftalmoscopico: fondo anemico.

Esame feci: il 9 maggio si rinvengono numerose uova di anchilostoma duodenale.

Esame sangue (10-V-1926): globuli rossi 2.000.000; Hb. 40; V. gl. 0,91; leucociti 3200.

Anisocitosi e poichilocitosi, policromatofilia.

Formula leucocitaria normale, non eosinofili.

Esame per parassiti malarici negativo.

L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,035 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0.0875 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0573 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1312 %; colesterina totale gr. 0,0258 %.

XI. — Anemia da polisierosite tubercolare.

D. S. G., anni 19. Nell'infanzia morbillo. Nel 1918 influenza senza complicazioni. Nel 1923 malaria, a tipo terzanario, guarita senza recidive. Dal gennaio 1926 gonfiore e dolenzia diffusa all'addome; contemporaneamente febbre, che continuò con decorso più o meno continuo raggiungendo un massimo di 38°.

Alvo diarroico. Diuresi normale, bruciore nella minzione.

E. O. Pallore notevole della cute, non edemi.

Ghiandole latero-cervivali tumefatte.

Torace: negativo l'emitorace destro: a sinistra ipofonesi dall'angolo scapolare in basso, abolizione del fremito e del respiro.

Cuore nei limiti: soffio sistolico alla punta, 2° tono alla polmonare rinforzato.

Addome voluminoso, meteorico, un po' dolente alla palpazione, versamento libero.
Le punture esplorative, toracica e addominale, danno liquido coi caratteri dell'essudato.
Esame sangue (8-IV-1926): globuli rossi 3.400.000; Hb. 66; V. gl. 0,97; leucociti 7500.
Lieve anisocitosi.
Formula leucocitaria normale.
L'esame chimico del sangue flcrurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,020 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,130 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. —; fosforo lipoide calcolato come $P_2 O_5$ gr. —; colesterina totale gr. 0,140.

XII. — Anemia perniciosa.

B. L., anni 61. Nulla nell'anamnesi familiare e personale remota. Sposata a 24 anni; quattro gravidanze a termine, due aborti per causa traumatica.
Nel 1917 dolori articolari alle ginocchia, senza febbre o altri sintomi, scomparvero in breve senza residuare disturbi.
Nel 1919 progressiva diminuzione delle forze, anoressia.
Colorito pallido, mai edemi, mai febbre, nè dolori. Diuresi normale.
Nel febbraio 1920 notevole giovamento di una cura di iniezioni ricostituenti. Alla fine di ottobre 1920 riaccentuazione della debolezza, ronzii auricolari, indebolimento della vista, parestesie e anestesie alle estremità, non vertigini. Una nuova cura di iniezioni non apportò giovamento.
Fu in Clinica dal 1° dicembre 1920 al 30 gennaio 1921.
E. O. Cuore: soffio in primo tempo alla punta, secondo normale su tutti i focolai. Del resto nulla di anormale, tranne un notevole pallore.
Esame sangue (2-XII-1920): globuli rossi 2.000.000; Hb. 40; V. gl. 1; leucociti 6800.
Aniso- e poichilocitosi, rari normoblasti, qualche megaloblasto.
Formula leucocitaria normale.
Esame urine negativo.
R. W. negativa.
Esame sangue (25-I-1921): globuli rossi 2.300.000; Hb. 52; V. gl. 1,13; leucociti 5000.
Aniso- e poichilocitosi, scomparsi i megaloblasti, qualche normoblasto.
Ritorna in ambulatorio il 17 aprile 1926. Nell'intervallo le condizioni dell'inferma si sono mantenute stazionarie.
Esame sangue (17-IV-1927): globuli rossi 1.300.000; Hb. 30; V. gl. 1,15; leucociti 6200.
Aniso- e poichilocitosi, non normoblasti nè megaloblasti.
Formula leucocitaria normale.
L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,152 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,160 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0454 %; fosforo lipoide calcolato come $P_2 O_5$ gr. 0,1039 %; colesterina totale gr. 0,093 %.

XIII. — Anemia perniciosa.

U. E., anni 51. Ha goduto buona salute fino all'età di 42 anni, epoca in cui, trovandosi in servizio militare, ammalò di nefrite acuta, guarita completamente dopo circa tre mesi.
In seguito stette sempre bene fino all'attuale malattia, che si è iniziata circa quattro mesi fa con anoressia, debolezza generale, facile dispnea. A questi disturbi seguirono dimagramento e pallore sempre più accentuata; tuttavia continuò nel suo lavoro, ma la progressiva diminuzione delle forze, l'aumento della dispnea e l'accentuarsi del pallore lo costrinsero ad un riposo assoluto e più tardi a farsi ricoverare in Clinica.
E. O. Sensorio integro, decubito indifferente. Cute fortemente pallida, di colorito giallo-cereo. Mucose pallide.
Torace: alla base di sinistra rantoli a medie e piccole bolle prevalentemente inspiratorie.
Cuore: a destra, a due dita dalla marginale. All'ascoltazione 1° tono normale, seguito da soffio lungo e dolce, che si affievolisce alla base.
Fegato, aumentato di consistenza, a due dita al di sotto dell'arco costale.
Milza all'arco costale ed in alto alla 7ª costa.
Esame di sangue (5-XI-1927): globuli rossi 960.000; Hb. 40; V. gl. 2; leucociti 2800.

Formula leucocitaria normale.

Forte anisocitosi e poichilocitosi.

Numerose emazie granulo-filamentose (3-4 per ogni campo microscopico). Scarsi normablasti.

Esame feci assenza di sangue, di ameba, di uova di parassiti.

Urine normali. Reazione di Wassermann negativa.

Dopo somministrazione di fegato per via orale gr. 200 al giorno.

Esame sangue (30-XI-1927): globuli rossi 2.200.000; Hb. 70; V. gl. 1,59; leucociti 4000.

Anisocitosi; emazie granulo-filamentose (3-4 per ogni campo).

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,0871 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,075 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0482 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1104 %; colesterina totale gr. 0,027.

Esame sangue (6-II-1928) quando le condizioni generali dell'infermo sono notevolmente migliorate, con aumento del peso del corpo e ritorno al colore quasi normale della cute.

Globuli rossi 3.500.000; Hb. 85; V. gl. 1,21; leucociti 5200.

Persistono anisocitosi ed emazie granulo-filamentose (1-2 per ogni campo microscopico).

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,08 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,224 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0607 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1391 %; colesterina totale gr. 0,094 %.

XIV. — Anemia perniciosa.

T. Q., anni 48. La malattia attuale ha avuto inizio subdulo. Nel gennaio 1927, a quanto sembra, senza causa apparente, la p. cominciò ad avvertire dolore e bruciore alle gengive e alla lingua, specie nella ingestione di cibi caldi e fortemente sapidi.

Nell'agosto del 1927 in coincidenza a forti patemi d'animo si aggiunsero facile stancabilità, debolezza generale, digestioni laboriose, che in seguito andarono progressivamente aumentando tanto da costringere la p., in breve tempo, a lasciare qualsiasi lavoro. Lo sforzo anche piccolo le provocava insorgenza di dispnea e senso di palpitazioni. Contemporaneamente all'evolversi di tali disturbi i familiari notavano che la p. andava rapidamente impallidendo e assumendo una tinta giallo paglierina. In seguito comparvero vertigini e rapide lipotimie e questi disturbi aumentarono tanto da costringere la p. a mettersi a letto e più tardi a farsi ricoverare in Clinica, dove entra il 17-I-1928.

E. O. Condizioni generali deperite. Cute estremamente pallida a fondo subitterico. Mucose visibili fortemente anemiche.

Cuore: soffio sistolico su tutti i focolai specie sulla polmonare, secondo tono sulla polmonare rinforzato. Sulla giugulare rumore di trottola.

Fegato in alto alla 5ª costola, in basso un dito al di sotto dell'arco costale, indolente, liscio, di consistenza molle.

Milza nei limiti.

Esame urine: tracce minime di albumina e null'altro, degno di nota.

Reazione Wassermann negativa

Esame di feci: negativa la ricerca del sangue, delle uova di parassiti e dell'ameba.

Esame di sangue (24-I-1928): globuli rossi 900.000; Hb. 30; V. gl. 1,66; leucociti 2000.

Emazie, alcune scolorate, altre ipercolorate, 1-2 per ogni campo microscopico con sostanza granulo-filamentosa. Forte anisocitosi e poichilocitosi. Policromatofilia. Macro e microciti. Rari normoblasti.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,0784 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,1568 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0440 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1009 %; colesterina totale gr. 0,082 %.

Dopo somministrazione di fegato per via orale gr. 200 al giorno e quando le condizioni generali dell'inferma sono molto migliorate con aumento del peso del corpo.

Esame sangue (29-II-1928): globuli rossi 2.150.000; Hb. 70; V. gl. 1,29; leucociti 4000.

Forte anisocitosi con microciti ipercolorati, discreta poichilocitosi, rare emazie basofile, rarissimi normoblasti.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,1568 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,1904; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,056; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1283 %; colesterina totale gr. 0,030 %.

XV. — Anemia grave a tipo pernicioso.

M. E., anni 34. Nessuna malattia, degna di nota, nell'infanzia. Mestruò a 14 anni. Dall'età di 24 anni cominciò a soffrire di cefalea, che insorgeva ad intervalli irregolari, senza causa apprezzabile, in qualunque ora del giorno. A 31 anni andò sposa ad un uomo sano: ebbe due gravidanze con esito in aborti.

A 32 anni cominciò a soffrire di epistassi abbondanti, che si ripetevano a brevi intervalli; in seguito gli accessi di cefalea diventarono più frequenti; aumentò la debolezza generale e comparve pallore della cute, che andò progressivamente aumentando.

Da circa due mesi è comparsa temperatura febbrile per cui l'inferma fu consigliata a farsi ricoverare in Clinica il 4-XI-1924.

E. O. Condizioni di nutrizione notevolmente deperite con colorito della pelle e delle mucose visibili spiccatamente pallido.

L'esame dell'apparato respiratorio rileva respiro aspro agli apici e null'altro di notevole.

All'apparato circolatorio si ha: margine destro del cuore debordante circa un dito dalla marginale dello sterno e soffio sistolico un po' rude alla punta, non propagato.

Fegato, ingrandito ed aumentato di consistenza, deborda un dito dalla arcata costale; margine superiore alla 5ª costola.

Milza a due dita dell'arco costale con margine arrotondato, superiormente alla 6ª costola.

La temperatura oscilla tra 36.6 e 37.7. Il polso è piccolo, aumentato di frequenza. Nelle urine presenza di urobilina in scarsa quantità. R. W. negativa. Negativa la ricerca nelle feci di sangue, parassiti e uova di parassiti.

Esame del sangue (10-XI-1924): globuli rossi 1.300.000; Hb. 30; V. gl. 1,10; leucociti 5200.

Poichilocitosi ed anisocitosi.

Formula leucocitaria normale.

Esame chimico del sangue florurato; acidi grassi fosfatidici gr. 0,132 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,142 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,022 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0503 %; colesterina totale gr 0,042 %.

XVI. — Anemia acuta da emoglobinuria da chinino.

L. A., anni 23. Nell'anamnesi familiare nulla di notevole.

Il p. stette bene fino ai 18 anni: in tale epoca contrasse blenorragia, da cui guarì in breve completamente.

Nell'agosto 1925, trovandosi in zona malarica, fu preso all'improvviso da febbre alta, che durò, con andamento terzanario, circa 10 giorni; poi scomparve senza cure.

Il paziente è stato in seguito sempre bene fino all'8 maggio 1926. In tal giorno fu colto da lieve malessere e da brivido, a cui seguì febbre alta, che cessò dopo dieci ore e con sudore profuso. Il giorno 10 mattina il paziente prese otto pastiglie di bisolfato di chinino; sei ore dopo l'ingestione dell'ultima, venne colto da profondo malessere ed emise orine intensamente brune, che mantennero gli stessi caratteri nelle minzioni successive.

E. O. Stato generale grave, sensorio obnubilato.

Intensa tinta itterica della cute e delle sclere.

All'esame degli organi non si riscontra nulla di anormale, tranne un piccolo tumore di milza, di consistenza appena aumentata.

Esame urine: sangue presente in gran quantità alle reazioni chimiche, nel sedimento nessuna emazia.

Esame sangue (14-V-1926): globuli rossi 2.100.000; Hb. 40; V. gl. 0,95; leucociti 6100.

Resistenza globulare.

Emolisi inizia a 0,60, completa a 0,40.

Si ripete l'esame del sangue il 22-V-1926: globuli rossi 2.800.000; Hb. 64; V. gl. 1,10; leucociti 5600.

Aniso- e poichilocitosi.

Formula leucocitaria normale.

L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici, gr. 0,135 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,105 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0335 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0767 %; colesterina totale gr. 0,090 %.

XVII. — Anemia a tipo pernicioso da emoglobinuria da chinino.

D. B., anni 69. Negativa l'anamnesi familiare e quella personale fino ai 19 anni; in tale epoca si contaggiò di blenorragia, da cui guarì rapidamente. L'anno seguente contrasse infezione luetica; iniziò subito intensa cura mercuriale per iniezioni e per frizioni, continuandola poi per molti anni.

Lo stato generale si mantenne buono; non comparvero manifestazioni secondarie nè terziarie.

Il paziente è stato completamente bene fino all'estate 1925, epoca in cui, trovandosi in zona malarica fu colto da febbre alta, preceduta da brivido e che cessò con sudore dopo qualche ora; la febbre si ripetette, a giorni alterni, e cedette a intensa cura chininica. Dal gennaio 1926 il paziente ha sofferto di disturbi vaghi: malessere, spossatezza, astenia, disturbi gastrointestinali, dimagramento lieve progressivo.

Ai primi di maggio insorse, preceduta da brivido, febbre alta, che cessò dopo alcune ore con sudore profuso; continuando la febbre, con andamento terziario da circa 15 giorni, il paziente la mattina del 20 maggio, prese 10 compresse di bisolfato di chinino; nel pomeriggio fu colto da grave malessere generale, dolori lombari ed emise orine intensamente brune, rosso-nerastre. Facendosi lo stato generale sempre più grave, fu ricoverato in Clinica.

E. O. Stato soporoso, condizioni generali gravi.

Intensa tinta itterica. Stato di grave denutrizione.

Sulla cute dell'addome, delle coscie, e del torace numerose ecchimosi.

Milza e fegato aumentati di volume.

Nulla a carico del torace e dell'apparato cardio-vascolare.

Durante la degenza lo stato generale, stazionario per una diecina di giorni, è andato poi progressivamente aggravando fino all'esito letale.

Esame urine: presente la reazione del sangue. Nel sedimento nessuna emazia.

Azotemia:

24-V-1926: 2,15 ‰. - 27-V-1926: 3,80 ‰. - 1-VI-1926: 4,25 ‰. 3-VI-1926: 5,57 ‰. 6-VI-1926: 6,15 ‰.

Esame sangue (24-V-1926): globuli rossi 1.300.000; Hb. 20; V. gl. 0,76; leucociti 6200. Aniso- e poichilocitosi.

Esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,128 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,21 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0349 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0801 %; colesterina totale gr. 0,028 %.

Esame sangue (28-V-1926): globuli rossi 1.000.000: Hb. 20; V. gl. 1; leucociti 5800. Poichilocitosi micro- macro- e megalociti.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,084 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,28 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0792 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1815 %; colesterina totale gr. 0,020 %.

Esame sangue (1-VI-1926): globuli rossi 900.000; Hb. 24; V. gl. 1,33; leucociti 4100. Normoblasti.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,084 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,252 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0655 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,1491 %; colesterina totale gr. 0,015 %.

Esame sangue (3-VI-1926): globuli rossi 780.000; Hb. 24; V. gl. 1,71; leucociti 3100. Normo- e megaloblasti.

Esame chimico del sangue florurato: acidi grassi fosfatidici gr. 0,028 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,364 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0420 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0963 %; colesterina totale non dà reazione sopra cmc. 4 di sangue.

XVIII. — Anemia da emorragie emorroidarie.

A. A., anni 36. Negativa l'anamnesi familiare e personale fino ai 28 anni: da allora ha incominciato a soffrire di emorroidi, prima interne e poi esterne, con emorragie sempre più abbondanti, che si ripetevano ad intervalli di uno due mesi, con deperimento ed anemia consecutiva.

E. O. colorito pallido.

Torace normale.

Cuore nei limiti; all'ascoltazione alla punta 1° tono netto seguito da lieve soffio, secondo tono normale; normale l'ascoltazione sugli altri focolai.

Milza e fegato nei limiti.

Nella regione perianale grossi nodi emorroidari procidenti, riducibili.
Esame sangue (2-VII-1926): globuli rossi 2.860 000; Hb. 35; V. gl. 0,62; leucociti 4600. Anisocitosi e poichilocitosi spiccate.
Formula leucocitaria normale.
L'esame chimico del sangue florurato dà: acidi grassi fosfatidici gr. 0,476 %; acidi grassi non fosfatidici gr. 0,112 %; fosforo lipoide calcolato come P gr. 0,0341 %; fosforo lipoide calcolato come P_2O_5 gr. 0,0781 %; colesterina totale gr. 0,036 %.

Per maggiore chiarezza riassumiamo nella tabella seguente i principali dati dei singoli casi di anemia, mettendo in relazione l'esame chimico del sangue intero florurato col numero, l'emoglobina ed il valore globulare dei globuli rossi, ottenuti nel momento i ncui si prelevava il sangue per l'esa me chimico.

VI Tabella *riassuntiva dei risultati ottenuti nel sangue intero florurato delle anemie cliniche.*

Numero	Nome	Diagnosi	N. Globuli rossi	Hb. (Sahli)	Val. Glob.	% di sangue intero florurato.					
						Colesterina totale	Acidi grassi			Ph. calc. come	
							Estratto acetonico	Precipitato acetonico	Totali	P.	P_2O_5
1	C P.	Malaria cronica	2.000.000	42	1.05	0.083	0.252	0.184	0.436	0.0221	0.0507
2	A. M.	» »	2.000.000	40	1.	0.040	0.112	0.476	0.588	0.0341	0.0781
3	V. A.	» »	3.650.000	50	0.69	0.061	0.128	0.196	0.324	0.0345	0.0791
4	P. M.	» »	1.645.000	45	1.36	0.076	0.262	0.175	0.437	0.054	0.1255
5	S. V.	» »	1.400.000	34	1.32	0.048	0.186	0.128	0.314	0.1028	0.2345
,,	,, ,,	» »	1.300.000	30	1.10	0.068	0.308	0.112	0.420	0.0241	0 0552
6	T. Fr.	Sepsi streptococc.	2.300.000	48	1.04	0.126	0.112	0.252	0.364	0.0414	0.0948
7	P. A.	» »	2.800.000	65	1.16	0.165	0.270	0.187	0.457	0.022	0.0507
8	D. M.	Nefrite cronica	1.970.000	45	1.18	0.070	0.308	0.156	0.464	0.0241	0.0552
9	Tr. T.	» »	1.950.000	38	0.96	0.087	0.14	0.100	0.240	0.0474	0.1086
10	P. A.	Anchilostomiasi	2.000.000	40	0.91	0.0258	0.0875	0.035	0.1225	0.0573	0.1312
11	D. S. Cr	Polisierosite	3.400.000	66	0.97	0.140	0.130	0.020	0.150		
12	B. L.	Anemia perniciosa	1.300.000	30	1.15	0.093	0.160	0.152	0.312	0.0454	0.1039
13	U. E.	» »	2.200.000	70	1.59	0.027	0.075	0.0871	0.1621	0.0482	0.1104
,,	,, ,,	» »	3.500.000	85	1.21	0.094	0.224	0.080	0.304	0.0607	0.1391
14	T. Q.	» »	900.000	30	1.66	0.082	0.1568	0.0784	0.2352	0.0440	0.1009
,,	,, ,,	» »	2 150.000	70	1.29	0.030	0.1904	0.1568	0.3472	0.0560	0.1283
15	M. E.	Anemia a tipo percioso	1.300.000	30	1.10	0.042	0.142	0.132	0.274	0.022	0.0503
16	L. A.	Emoglobinuria da chinino	2.800.000	64	1.10	0.090	0.105	0.135	0.240	0.0335	0.0767
17	B. B.	» »	1.300.000	20	0.76	0.028	0.21	0.128	0.338	0.0349	0.0801
,,	,, ,,	» »	1.000.000	20	1.	0.020	0.28	0.084	0.364	0.0792	0.1815
,,	,, ,,	» »	900.000	24	1.33	0.075	0.252	0.084	0.336	0.0655	0.1491
,,	,, ,,	» »	780.000	24	1.71	00	0.364	0.028	0.392	0.042	0.0963
18	A. A.	Emorroidi	2.860.000	35	0.62	0.036	0.112	0.476	0.588	0.0341	0.0781

VII TABELLA. *Rapporti delle frazioni lipoidee del sangue intero florurato delle anemie cliniche.*

Numero	RAPPORTI			OSSERVAZIONI
	Acidi grassi fosfatidici / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi totali	Colesterina totale / Acidi grassi fosfatidici	
1	0,4220	0,1972	0,4510	Questi rapporti riguardano i risultati ottenuti nelle anemie cliniche e registrati nella tabella VI con lo stesso numero d'ordine.
2	0,8095	0,0680	0,0840	
3	0,6049	0,1882	0,3112	
4	0,4004	0,1739	0,4342	
5	0,4076	0,1528	0, 375	
"	0,2666	0,1619	0,6071	
6	0,6923	0,3461	0,5	
7	0,4091	0,3610	0,8823	
8	0,3362	0,1508	0,4487	
9	0,4166	0,3625	0,87	
10	0,2857	0,2106	0,7371	
11	0,1333	0,9333	7,—	
12	0,4871	0,2980	0,6118	
13	0,5373	0,1665	0,3099	
"	0,2631	0,3092	1,175	
14	0,3333	0,3486	1,0459	
"	0,4516	0,0864	0,1913	
15	0,5182	0,1532	0,2957	
16	0,5625	0,3750	0,6666	
17	0,3792	0,0828	0,2187	
"	0,2307	0,0549	0,2380	
"	0,25	0,0446	0,1785	
"	0,0714	0,0765	1,0714	
18	0,8095	0,0612	0,0756	

*
* *

Prima di esaminare e discutere i risultati ottenuti nelle varie forme di anemia, crediamo opportuno di richiamare l'attenzione sui dati ottenuti in soggetti normali, in buone condizioni di nutrizione, a digiuno da 12 ore. Per ottenere risultati confrontabili con quelli ottenuti nei soggetti in esame, ci siamo messi nelle identiche condizioni, utilizzando sempre la medesima quantità di sangue florurato e gli stessi metodi di dosaggio. I soggetti normali, sottoposti ad esame, sono in numero di dieci ed in ciascuno di essi è stato praticato il dosaggio degli acidi grassi totali, degli acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, della colesterina totale e del fosforo lipoideo. I risultati ottenuti sono variabili nei varii soggetti con oscillazioni ampie per la colesterina, per il fosforo lipoideo, relativamente piccole per gli acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici. A ciò si aggiunga che anche nello stesso soggetto l'esame delle varie frazioni lipoidee, ripetuto ad intervallo di 2-3 settimane ci ha dato valori diversi. Tuttavia riassumendo i dati ottenuti possiamo concludere che per 100 cmc. di sangue intero florurato, il conte-

nuto degli acidi grassi totali e delle varie frazioni nel soggetto normale, a digiuno, oscilla nelle seguenti variazioni:

1) Colesterina totale da un minimo di 0,07 ad un massimo di 0,13.

2) Acidi grassi totali da un minimo di 0,25 ad un massimo di 0,33.

3) Acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici da un minimo di 0,12 ad un massimo di 0,15 e rispettivamente da un minimo di 0,13 ad un massimo di 0,18.

4) Fosforo lipoide, calcolato come P e come P_2O_5 da un minimo di 0,023 ad un massimo di 0,034 e rispettivamente da un minimo di 0,054 ad un massimo di 0,079.

Per quanto riguarda i rapporti delle varie frazioni si hanno i dati seguenti:

1) Acidi grassi fosfatidici. Acidi grassi totali da 0,453 a 0,480.

2) Colesterina totale. Acidi grassi totali da 0,280 a 0,394.

3) Colesterina totale. Acidi grassi fosfatidici da 0,583 a 0,866.

Di questi rapporti, come si vede, il più costante è il rapporto Acidi grassi fosfatidici: Acidi grassi totali.

*
* *

Confrontando adesso i risultati ottenuti nei soggetti normali con quelli dei soggetti in esame e che abbiamo riassunti nella tabella VI^a^ risulta che:

1) Nell'anemia secondaria a malaria cronica il tasso della colesterina è in genere diminuito; in alcuni casi però rientra nei valori minimi normali

Gli acidi grassi totali in genere sono aumentati e raggiungono in qualche caso un valore quasi doppio del normale.

Questo aumento è a favore tanto degli acidi grassi fosfatidici quanto dei non fosfatidici. Si noti però che in qualche caso ad un aumento del precipitato acetonico corrisponde una diminuzione dell'estratto e viceversa.

Le variazioni della colesterinemia come degli acidi grassi non hanno alcun rapporto col grado dell'anemia.

Il fosforo lipoide si riscontra o aumentato o nei valori normali.

Circa i rapporti fra le varie frazioni lipoidee notiamo che il rapporto acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali è ora diminuito ed ora aumentato; gli altri due rapporti sono invece fortemente diminuiti. Le variazioni di questi rapporti sono sempre indipendenti dallo stato dell'anemia.

2) Nell'anemia da sepsi streptococcica, con grado di anemia molto accentuato, la colesterinemia oscilla fra valori normali o di poco aumentati.

Gli acidi grassi totali sono aumentati con aumento costante dei fosfatidi. Gli acidi grassi non fosfatidici invece sono aumentati in un caso, diminuiti nell'altro in cui fosfatidi e fosforo lipoide hanno raggiunto un tasso molto elevato.

Nell'altro caso N. 7, in cui i fosfatidi sono di poco aumentati, il fosforo invece è appena diminuito rispetto al valore normale.

Per i rapporti fra le varie frazioni lipoidee oscilla nei limiti normali quello colesterina totale: acidi grassi totali; mentre quello acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali è aumentato in un caso, diminuito nell'altro, in cui il rapporto colesterina totale: acidi grassi fosfatidici è aumentato. Quest'ultimo rapporto è invece lievemente diminuito nel caso N. 6.

3) Nell'anemia da nefrite cronica la colesterinemia non subisce variazioni degne di nota.

Gli acidi grassi totali invece in un caso sono appena diminuiti, nell'altro caso aumentati.

L'aumento è esclusivamente a carico degli acidi grassi non fosfatidici. Il fosforo lipoide in un caso è normale, nell'altro aumentato.

Per quanto riguarda i rapporti lipoidei notiamo che quello acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali è diminuito; mentre gli altri due colesterina totale: acidi grassi totali, colesterina totale: acidi grassi fosfatidici in un caso sono diminuiti, nell'altro oscillano intorno al valore normale.

4) Nell'anemia da anchilostomiasi sia la colesterina che gli acidi grassi totali e frazioni sono fortemente diminuiti. Il fosforo lipoide invece è aumentato in quantità quasi doppia del normale.

I rapporti fra le varie frazioni dei lipoidi sono tutti diminuiti, specie quello fosfatidi: acidi grassi totali è ridotto ad un valore quasi metà del normale.

5) Nell'anemia da polisierosite, con discreto numero di globuli rossi e discreta quantità di emoglobina, il tasso della colesterinemia si presenta lievemente aumentata.

Gli acidi grassi totali invece sono diminuiti con forte diminuzione dei fosfatidi e persistenza intorno al valore normale degli acidi grassi non fosfatidici. Circa i rapporti lipoidei notiamo una forte diminuzione del rapporto fosfatidi: acidi grassi totali; per gli altri rapporti si ha un aumento notevole, che arriva a circa nove volte di più del normale nel rapporto colesterina totale: acidi grassi fosfatidici.

6) Nell'anemia perniciosa, della quale furono presi in esame tre casi, seguiti per un periodo piuttosto lungo e di cui due furono sottoposti alla terapia epatica praticando in varî esami prima e dopo la cura, quando le condizioni generali e la crasi sanguigna erano molto migliorate, si hanno risultati diversi nei singoli casi.

Così nel caso N. 12, che presenta un fortissimo grado di anemia, la colesterinemia, gli acidi grassi totali e le frazioni, acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, non hanno subìto variazioni quantitative degne di nota.

Anche i varii rapporti fra queste frazioni oscillano fra valori normali. Il fosforo lipoide invece risulta molto aumentato. Negli altri due casi di anemia perniciosa notiamo che mentre nel caso N. 13 si ha un tasso notevolmente basso di colesterina, che in seguito alla terapia epatica, col migliorare delle condizioni generali e dello stato del sangue, aumenta fino al valore normale; nel caso N. 14 la colesterinemia segue un comportamento opposto e cioè si trova ad un tasso normale nel periodo precedente alla cura, in cui le condizioni generali sono notevolmente deperite e lo stato del sangue profondamente anemico, ed invece ad un tasso fortemente diminuito dopo la cura, quando lo stato generale ed il sangue sono molto migliorati.

Gli acidi grassi totali seguono un comportamento quasi identico nei due casi e cioè sono diminuiti nel periodo precedente alla cura, aumentano in seguito fino ai valori normali o quasi col miglioramento delle condizioni generali e dello stato del sangue.

Quanto alle frazioni lipoidee si nota in coincidenza alla diminuzione degli acidi grassi totali, in un caso, diminuzione marcata di entrambi le frazioni, nell'altro caso diminuzione dei fosfatidi e persistenza nel valore normale degli acidi grassi non fosfatidici.

Il fosforo lipoide si trova aumentato rispetto al valore normale sia nel

periodo della diminuzione che nel periodo dell'aumento degli acidi grassi totali.

I rapporti lipoidei in relazione alle variazioni quantitative delle singole frazioni presentano un comportamento vario che si può così riassumere:

Il rapporto acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali nel caso N. 13 è aumentato nel periodo di maggiore anemia, è diminuito invece nel periodo successivo alla cura, quando lo stato del sangue si è molto migliorato e l'emoglobina ha raggiunto un tasso più elevato.

Nel caso N. 14 questo rapporto è molto diminuito nel periodo di grande anemia ed invece aumentato fino al valore normale in seguito al miglioramento dello stato del sangue.

Il rapporto colesterina totale: acidi grassi totali nel caso N. 13 è fortemente diminuito nel periodo dell'anemia; aumenta dopo la cura epatica, riportandosi al valore medio normale; nel n. 14 invece è diminuito sia prima che dopo la cura del fegato.

Il rapporto invece colesterina totale: acidi grassi fosfatidici presenta un comportamento vario nei due casi e cioè, durante il periodo della forte anemia, nel caso N. 13 è diminuito, nel caso N. 14 invece è aumentato; successivamente alla cura, quando le condizioni del sangue sono notevolmente migliorate, aumenta e supera il valore normale nel caso N. 13, diminuisce fortemente nel caso N. 14.

7) Nell'anemia a tipo pernicioso, con forte grado di anemia, la colesterinemia è molto diminuita rispetto al valore minimo normale.

Gli acidi grassi totali, le loro frazioni acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, ed il fosforo lipoide non subiscono variazioni dai valori minimi normali.

Per i varii rapporti lipoidei, mentre è aumentato quello fosfatidi: acidi grassi totali, sono diminuiti gli altri due, colesterina totale: acidi grassi totali, colesterina: fosfatidi.

8) Nell'emoglobinuria da chinino in soggetti malarici i dati ottenuti devono ritenersi, degni di rilievo perchè nei due casi N. 16 e N. 17 in esame, quest'ultimo seguìto dall'inizio dell'emoglobinuria fino alla morte, avvenuta per coma uremico, furono praticati numerosi esami morfologici di sangue contemporaneamente all'azotemia ed alla lipemia.

Nel caso N. 16 la colesterinemia ed il fosforo lipoide non subiscono variazioni degne di nota. Gli acidi grassi totali invece sono diminuiti e tale diminuzione è a carico degli acidi grassi non fosfatidici.

Nel caso N. 17, con la intensa anemia, che si andò sempre più accentuando, si riscontra un notevole e persistente abbassamento della colesterinemia, che diminuisce fino a non dare reazione sopra cc. 4 di sangue.

Gli acidi grassi totali invece nei varii dosaggi hanno oscillato tra valori o normali o leggermente aumentati.

Le due frazioni, acidi grassi fosfatidici e non fosfatidici, hanno seguito invece un comportamento diverso, infatti, mentre i fosfatidi si sono sempre riscontrati diminuiti, gli acidi grassi non fosfatidici hanno presentato un tasso superiore al valore massimo normale. Il fosforo lipoide in tutto il decorso dell'anemia si è riscontrato sempre aumentato, talora fino ad un valore doppio del normale.

Per i rapporti lipoidei notiamo che quello acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali diminuisce in modo notevole e parallelamente al diminuire dei globuli rossi ed al peggiorare delle condizioni generali. Anche il rapporto

colesterina totale: acidi grassi totali segue un comportamento analogo ed è costantemente diminuito in misura abbastanza marcata. Il rapporto colesterina totale: acidi grassi fosfatidici, che si trova sempre fortemente diminuito durante tutto il decorso dell'emoglobinuria, aumenta nell'ultimo periodo quando le condizioni generali sono notevolmente peggiorate.

9) Nell'anemia da emorragie emorroidarie con un grado di anemia molto accentuato, si riscontra diminuzione marcata della colesterinemia, aumento degli acidi grassi totali con aumento considerevole dei fosfatidi e lieve diminuzione degli acidi grassi non fosfatidici. Il fosforo lipoide è rimasto ad un tasso normale.

Per i rapporti fra le varie frazioni notiamo aumento del rapporto acidi grassi fosfatidici: acidi grassi totali e marcata diminuzione dei rapporti: colesterina totale: acidi grassi totali, colesterina totale: acidi grassi fosfatidici.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Nel presente lavoro abbiamo seguito il comportamento dei lipoidi e dei rapporti fra le singole frazioni nelle anemie acute sperimentali da salasso, da veleni emolitici e nelle anemie cliniche ad etiologia diversa, allo scopo non solo di indagare le eventuali variazioni quantitative nel sangue, in diversi periodi dell'anemia, ma anche di mettere in rilievo se esistono rapporti fra grado, decorso dell'anemia e concentrazione dei lipoidi; se infine le variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti stessero comunque in rapporto alla causa che produce l'anemia.

Considerando i risultati ottenuti notiamo: che sia nella anemia da salasso come nell'anemia da avvelenamento emolitico, nel maggior numero dei casi si ha nel periodo dell'emolisi aumento più o meno marcato della colesterina libera del sangue e contemporaneamente diminuzione della colesterina combinata. Non esiste però alcun rapporto quantitativo tra le variazioni della colesterina libera e combinata.

Nel siero e nei globuli rossi il comportamento della colesterina libera e combinata è più irregolare che nel sangue intero.

Infatti, la colesterina libera, che nel periodo dell'emolisi si trova ora diminuita ed ora aumentata, nel periodo della rigenerazione si trova costantemente aumentata. La colesterina combinata poi, solo in qualche caso, subisce variazioni di aumento e di diminuzione parallelamente alla diminuzione ed all'aumento della colesterina libera; più spesso invece si trova aumentata in coincidenza all'aumento della colesterina libera.

Nelle anemie cliniche, nelle quali è stata dosata solo la colesterina totale col metodo colorimetrico, il tasso della colesterinemia è stato, in generale, inferiore al normale, talora anche fortemente diminuito, tanto che la caratteristica reazione colorata era appena rilevabile.

In taluni casi però, pure con forte grado di anemia, la colesterinemia si manteneva nella concentrazione normale. Si ebbe ipocolesterinemia più costante e più cospicua nei casi di anchilostomiasi, di anemia perniciosa, di emoglobinuria da chinino, di malaria cronica e colesterinemia normale o quasi nei casi di sepsi, di nefrite cronica e di polisierosite.

Gli acidi grassi totali non dànno risultati costanti, tuttavia nell'anemia sperimentale da salasso e da veleni emolitici si comportano in modo quasi analogo.

Nel siero e nei globuli rossi degli animali anemizzati con toluilendia-

mina si trovano quasi costantemente diminuiti sia nel periodo dell'emolisi che in quello della rigenerazione globulare.

Delle frazioni degli acidi grassi totali nel sangue intero mentre i fosfatidi nell'anemia da salasso si trovano diminuiti in alcuni casi, aumentati in altri e nell'anemia da emolisi o diminuiti o invariati rispetto ai valori normali, gli acidi grassi non fosfatidici sia nel salasso che nell'avvelenamento emolitico si trovano, nel maggior numero dei casi, aumentati.

Separatamente nel siero e nei globuli rossi il comportamento dei fosfatidi è più regolare degli acidi grassi non fosfatidici che, in genere, nei globuli rossi si trovano diminuiti, mentre nel siero o non subiscono variazioni rispetto al valore normale o si trovano in qualche caso aumentati, in qualche caso diminuiti. I fosfatidi invece sia nel siero che nei globuli rossi, tanto nel periodo dell'emolisi che in quello della rigenerazione globulare, subiscono diminuzione talora anche marcata.

Per quanto riguarda le anemie cliniche in genere in quelle secondarie, stabilitesi sia in modo cronico che in modo acuto, gli acidi grassi totali sono aumentati o tendono a mantenersi ad un livello superiore al valore medio normale, mentre invece nell'anemia perniciosa o perniciosiforme quasi sempre tendono a valori inferiori o vicino al tasso normale. Nell'anchilostomiasi e nella polisierosite, nei due casi presi in esame, gli acidi grassi totali sono notevolmente diminuiti.

Giammai esiste alcun rapporto tra le variazioni quantitative degli acidi grassi ed il grado di anemia dei singoli casi in esame.

L'aumento degli acidi grassi totali è più spesso a carico degli acidi grassi non fosfatidici. Nei casi, nei quali gli acidi grassi totali sono diminuiti, la diminuzione è più costante e più marcata a carico dei fosfatidi, mentre gli acidi grassi non fosfatidici talora si trovano ad un tasso aumentato rispetto al normale.

Per il fosforo lipoide si nota che esso nel sangue intero delle anemie sperimentali si trova, in genere, diminuito nell'anemia da salasso, mentre nell' anemia da veleni emolitici o non subisce variazioni, degne di nota, o si trova aumentato sia nel periodo dell'emolisi che nel periodo della rigenerazione globulare.

Separatamente nel siero e nei globuli rossi degli animali, sottoposti ad avvelenamento emolitico, il fosforo lipoide, pur seguendo un comportamento irregolare, si trova, in generale, nel siero diminuito nel periodo dell'emolisi ed aumentato nel periodo della rigenerazione globulare e nei globuli rossi aumentato nell'emolisi e diminuito nella rigenerazione globulare.

Confrontando le variazioni quantitative del fosforo lipoide con quelle dei fosfatidi si nota che il fosforo lipoide, mentre in alcuni casi aumenta o diminuisce parallelamente all'aumento ed alla diminuzione dei fosfatidi, in altri casi invece segue un comportamento inverso diminuendo quando aumentano i fosfatidi e viceversa. Nel siero, in generale, il fosforo lipoide segue le variazioni dei fosfatidi, mentre nei globuli rossi talora si trova aumentato quando i fosfatidi diminuiscono.

Nelle anemie cliniche il fosforo lipoide subisce delle modificazioni quantitative, che consistono in aumento costante nell'anemia perniciosa nell'anemia da emoglobinuria da chinino e nell'anemia da anchilostomiasi. Nell'anemia da malaria, da nefrite cronica e da sepsi invece il fosforo lipoide si trova ora aumentato ed ora ad un tasso quasi normale. Le variazioni del

fosforo lipoide non sono in relazione col grado dell'anemia nè con le variazioni quantitative dei fosfatidi, che anzi talora si trova aumentato in coincidenza a diminuzione dei fosfatidi.

Per quanto riguarda i rapporti lipoidei, limitandoci a considerare quello colesterina totale: fosfatidi, che maggiormente interessa dal nostro punto di vista, notiamo che esso, sia nelle anemie sperimentali, sia in quelle cliniche, va soggetto a modificazioni più o meno intense, ma variabili non soltanto nelle varie forme di anemia, ma anche nei singoli casi della stessa anemia.

I risultati più costanti si hanno nelle anemie cliniche, nelle quali il rapporto colesterina totale: fosfatidi si trova quasi sempre diminuito rispetto ai valori medii normali. Si noti però che in generale non esiste alcun rapporto tra il grado dell'anemia e le variazioni quantitative del rapporto colesterina totale: fosfatidi, che, per lo stesso tipo e grado di anemia, si può trovare ora aumentato ed ora diminuito.

Nelle anemie sperimentali questo rapporto, come sopra abbiamo accennato, si trova aumentato sia nel periodo massimo dell'emolisi, sia nel periodo della rigenerazione globulare, quando il sangue riprende o quasi lo stato normale.

Ciò posto, se noi consideriamo che numerose e ben condotte ricerche attribuiscono alla colesterina azione antiemolitica ed ai fosfatidi azione emolitica, dovrebbe avvenire che, comunque variino le quantità della colesterina e dei fosfatidi, il loro rapporto dovrebbe trovarsi più o meno diminuito a seconda lo stato emolitico del sangue e cioè questa diminuzione dovrebbe essere tanto più spiccata, quanto più grave sarebbe l'anemia.

Ciò che nelle nostre ricerche, specie nell'avvelenamento emolitico e nel salasso, non avviene, trovandosi invece il rapporto colesterina totale: fosfatidi, in generale, aumentato.

Nelle anemie cliniche, nelle quali pure il rapporto colesterina totale: fosfatidi è nella maggior parte dei casi diminuito, si riscontra che esso non soltanto non è proporzionale al grado dell'anemia, ma anche in alcuni casi, nei quali lo stato dell'anemia è più grave, esso o non subisce variazioni, degne di nota, oppure si trova notevolmente aumentato.

Tutto ciò dimostra chiaramente che manca tutta l'importanza del rapporto colesterina totale: fosfatidi, attribuita da alcuni AA. per lo studio delle anemie; tuttavia è degno di interesse notare, che, sia nelle anemie sperimentali, sia nelle anemie cliniche, i risultati ottenuti circa le variazioni quantitative dei lipoidi richiamano l'attenzione, perchè mettono in evidenza un perturbamento della concentrazione e dei rapporti dei lipoidi del sangue, in taluni casi così profondo da farci considerare che essi probabilmente sono legati alle modificazioni osservate nel sangue. Ma per potere a questo proposito dedurre conclusioni attendibili occorrono dettagliate e numerose ricerche, relative alla influenza ed alla attività emolitica ed antiemolitica delle varie frazioni dei lipoidi.

RIASSUNTO.

I risultati ottenuti per quanto varii nei diversi casi presi in esame, sono degni di nota perchè, sia nelle anemie sperimentali, prodotte da pirodina e da toluilendiamina, sia nelle anemie cliniche, le variazioni quantitative dei lipoidi e dei loro rapporti, riscontrate nel sangue, mettono in evidenza un perturbamento, talora notevole, dell'equilibrio lipoideo del sangue. Manca però tutta l'importanza del rapporto colesterina totale: fosfatidi, attribuita da alcuni AA. per lo studio delle anemie.

RIVISTA SINTETICA

Nuovi punti di vista nella diagnosi e terapia della calcolosi biliare

per il dott. Eugenio Rosenthal, libero docente di Clinica Medica (Budapest).

Se un ammalato accusa de' dolori addominali il giudizio di questi viene compiuto cercando le cause anatomiche del dolore; se questa causa clinicamente non è dimostrabile diciamo, che i dolori dell'infermo sono causati da una neurosi senza base anatomica. Non si può, nemmeno da lontano negare l'esistenza di dolori addominali, specialmente gastrici di origine neurotica, ma ciononostante mi sembra che, se in qualche ammalato faccio la diagnosi di neurosi, io dica di non sapere che cosa ha l'ammalato. Quando la patologia e la clinica dell'ulcera duodenale fu conosciuta, il numero delle neurosi gastriche rapidamente diminuì ed il numero di quei casi dichiarati fin'allora come neurosi, divenne molto minore. Ora volendo rendere conto di quel progresso, che negli ultimi tempi, con un gran passo fece portare avanti la diagnostica delle malattie della vescica biliare, mi par che nel numero delle neurosi gastriche e forse anche di quelle addominali potremmo registrare una nuova diminuzione.

Non voglio affatto abbozzare qui il quadro classico della calcolosi biliare, al contrario, vorrei dimostrare, che vi sono dei casi abbastanza numerosi, che furono ritenuti clinicamente per neurosi, poichè eravamo incapaci a dimostrare la base anatomica dei dolori ed in cui la diagnosi giusta fu fatta solo in un periodo più avanzato, in base all'attacco regolare, quasi potrei dire scolastico. D'altra parte la ragione di questo presente lavoro sta nel fatto, che abbiamo riscontrato numerosi casi, che sarebbero stati giudicati per calcolosi biliare, mentre ora possiamo dimostrare, che non lo erano affatto.

In questo modo la clinica della colelitiasi, il quadro clinico della malattia da calcoli biliari deve passare attraverso una certa trasformazione, ed in seguito vorrei abbozzare quel nuovo quadro della calcolosi biliare, che abbiamo già sospettato similmente ad un elemento, fin'ora non esistente, che manca in un punto del sistema di Mendelejev. Tali forme « larvate », « dispeptiche » si riscontrano specialmente nella letteratura americana, francese e danese, anzi recentemente anche in quella tedesca. Specialmente Cheney, Lyon, Chauffard, Chiray, Muelengracht e Bergmann furono quegli Autori, che hanno richiamato l'attenzione a quei casi. Siamo già convinti che tali forme non solo esistono, ma sono addirittura frequenti, e ritornano con una certa regolarità, sicchè si può differenziare certi tipi fra di essi. Questi tipi della calcolosi biliare sono esattamente determinabili mediante i nuovi metodi di indagine clinica e mi permetto di dilungarmi un poco nel descrivere questi metodi prima di trattare i risultati ottenuti mediante la loro applicazione.

In prima linea vorrei parlare della così detta « diagnostica paravertebrale », la cui scoperta e elaborazione è legata al nome di Laeven; egli osservò cioè quando preparava gli ammalati per le operazioni con anestesia paravertebrale, che il sin'allora esistente dolore spontaneo o la sensibilità alla pressione nelle diverse affezioni addominali cessano dopo l'anestesia di diversi segmenti. Se pensiamo che ogni organo addominale, dal punto di vista della conduzione sensitiva è provvisto di determinati, e con scarsa eccezione, dei medesimi segmenti, allora questa situazione può esser definita, dicendo che ad ogni organo addominale appartengono segmenti determinati e viceversa, i gruppi di determinati segmenti provvedono per i singoli organi addominali. La conduzione sensitiva degli organi addominali avviene in maniera, che lo stimolo sensitivo passante attraverso le vie simpatiche, dal fascio limitante giunge per i così detti rami comunicanti nelle corrispondenti radici e così nel sistema nervoso centrale; se questa conduzione sensitiva viene interrotta mediante l'anestesia novocainica dei rami comunicanti, si sospende la conduzione sensitiva del corrispondente segmento e il rispettivo organo diventa indolore. In un esempio idealizzato, si potrebbe render chiare queste relazioni se pensassimo, che ogni organo addominale è provvisto di un

segmento suo particolare situato abbastanza lontano dall'altro segmento; se ciò fosse così, la localizzazione organica dei dolori addominali sarebbe oltremodo semplice. Ciò non è così, da una parte perchè ogni singolo organo addominale viene provveduto di più segmenti, d'altra parte perchè i segmenti relativi a diversi organi non sono ovunque abbastanza lontani l'uno dall'altro. Qualche anno fa sopra una cospicua quantità di casi volevamo convincerci sul valore della diagnostica paravertebrale. Il risultato di questi miei esami, pubblicati a loro tempo, fu l'affermazione che la diagnostica paravertebrale dei dolori di stomaco, duodenali, appendicolari e renali è molto circostanziato ed incerto. L'unico organo, per cui, l'anestesia paravertebrale poteva esser adoperata con certezza assai grande era la vescica biliare. Dopo l'anestesia paravertebrale del IX, X, XI segmento dorsale di destra cessa ogni dolore che ha il punto di partenza nella vescichetta biliare; non cessa però quel dolore che viene provocato da un altro organo, ad esempio da una malattia del duodeno, trovantesi ugualmente sotto l'arcata costale di destra. Per far cessare il dolore di tale origine ci vuole l'anestesia bilaterale di altri segmenti, poichè nel corso dello sviluppo embrionale lo stomaco e il duodeno sono di situazione mediana e la loro innervazione è bilaterale. Questo metodo di indagine non ci fornisce delle diagnosi anatomo-patologiche, ma soltanto la localizzazione su di un organo, e si può adoperarlo per determinare se la causa del dolore risiede o no nella vescica biliare. Se dopo l'anestesia dei suddetti segmenti il dolore cessa, la causa provocante di esso può esser ugualmente una calcolosi biliare o un carcinoma della vescica biliare, una colecistite senza calcolo, oppure delle aderenze attorno alla vescica da qualsiasi causa. Questo metodo di indagine è molto prezioso per noi, perchè, come vedremo più avanti, le malattie della vescica biliare e specialmente la calcolosi biliare non provocano sempre dolori di localizzazione classica. Il punto di massima intensità di questi, qualche volta si trova sulla linea mediana dell'epigastrio, altre volte sulla regione ileocecale, senza però che la regione, l'estensione e l'intensità del dolore ci possano autorizzare a pensare ad una malattia dello stomaco o dell'appendice. Se accanto a tali dolori atipici di vescica biliare, si potrà pensare anche all'origine gastrica o appendicolare di essi, per noi sarà un dato molto prezioso se dopo l'anestesia delle radici appartenenti alla vescica biliare osserviamo la cessazione di questi dolori. Noi riteniamo questo metodo di indagine per un mezzo coadiuvante molto prezioso nell'esame fisico dell'addome; tanto di più, poichè oltre alla semplice esecuzione ci rende possibile un rapido orientamento.

Un altro metodo di indagine, che applichiamo con grande vantaggio nelle malattie della vescica biliare è rappresentato dalla prova di Stepp, rispettivamente ai Meltzer Lyon. I due metodi furono descritti quasi contemporaneamente dagli Autori suddetti; tutti e due i procedimenti servono allo stesso scopo, dànno i medesimi risultati e si differenziano fra di loro soltanto nell'esecuzione.

Se introduciamo nel duodeno di un soggetto sano una sonda duodenale in modo, che l'oliva della sonda arrivi dinanzi alla papilla di Vater, possiamo osservare lo svuotamento di una bile chiara, che viene dal coledoco. Questa bile fu designata da Lyon « bile A ». E se ora attraverso la sonda introduciamo nel duodeno una soluzione di peptone al 10-15 % (Stepp) oppure una soluzione di solfato di magnesio al 25 % (Lyon), dopo 10-30 minuti assistiamo allo svuotamento di una bile molto più densa e più scura. Questa bile viene dalla vescica biliare e Lyon la denominò « bile B ». Lo svuotamento di « bile B » dura un certo tempo, poi cessa e dopo ricomincia l'evacuazione di una bile più chiara, questa è la così detta « bile C », che dopo lo svuotamento della vescica biliare, proviene dal fegato.

Nella letteratura tedesca, francese e specialmente americana già quasi da due anni si discute se la « bile B » provenga realmente dalla vescica biliare; qualche Autore cioè, fra i quali lo stesso Einhorn tentarono di dimostrare che in seguito all'azione del solfato di magnesio il fegato produce una bile più concentrata ed è errata la dichiarazione di essa per « bile B », proveniente dalla vescica biliare. La questione, sebbene molto brutalmente, fu risolta da due chirurghi; questi ad un'ammalato da operare hanno introdotto una sonda duodenale. Quando la sonda fu al suo posto, hanno eseguito una laparotomia e iniettato nella vescica biliare dell'inchiostro di Cina sterile, applicando una legatura al posto di iniezione, dopo di chè attraverso la sonda duodenale iniettarono il solfato di magnesio ed osservarono se attraverso la sonda duodenale appare dell'inchiostro iniettato nella vescica biliare; e quando attraverso la sonda cominciò lo svuotamento regolare di esso, non potevan esserci più dubbi, che la « bile B »

provenisse in realtà dalla vescica biliare. In questo modo si formò l'esame funzionale delle vie biliari mediante il quale possiamo avere delle indicazioni preziosissime.

La questione della quale dobbiamo occuparci in connessione a questo metodo di indagini si riferisce a ciò, se la « bile B » si svuoti per l'azione dello stimolo portato sul duodeno. Lo svuotamento copioso di questa dimostra con grande probabilità, che il dotto cistico è libero, inoltre che la contrazione della vescica biliare è regolare. In base a delle riflessioni teoriche l'evacuazione della « bile B » dovrebbe significare ciò in ogni caso; al contrario invece, tanto gli altri Autori, quanto pure noi abbiamo osservato, che anche in soggetti colecistectomizzati si svuota in qualche caso della bile B. La spiegazione di questo fenomeno può essere da una parte che forse anche le vie biliari sono capaci di concentrare alquanto la bile, d'altra parte è possibile che all'azione dello stimolo applicato sul duodeno il fegato secerna una bile più concentrata. La seconda possibilità, che possiamo riscontrare nel corso dell'esame è che la « bile B » non si svuoti. Teoricamente questo significherebbe l'occlusione del dotto cistico. Le nostre osservazioni dimostrarono, che nel maggior numero dei casi, in cui l'occlusione del dotto cistico, poteva esser dimostrata mediante altri metodi di indagine clinica oppure la vescica biliare era stata estirpata in occasione di una operazione precedente, molto di rado riscontrammo lo svuotamento della « bile B ». Dalla circostanza, che la « bile B » non si svuoti, neanche da lontano si può concludere con certezza per l'occlusione del dotto cistico. Vi sono dei casi in cui la contrattilità della vescica biliare non è intensa, ed in questi casi la « bile B » si vuota appena o non si vuota per niente. Si può ammettere inoltre nel caso, che non si ottenga della « bile B » che nell'epoca dell'esame la vescica biliare era vuota; oppure non conteneva della bile abbastanza concentrata. In questa maniera, questo metodo di indagine, non ci dà in ogni caso un indubbio schiarimento se il dotto cistico è libero o meno. Riguardo a ciò, possiamo ottenere una spiegazione quasi assolutamente esatta, mediante l'esame radiologico della vescica biliare. Sorga ora la domanda, in quale direzione si mostra prezioso o utile il suddescritto esame funzionale delle vie biliari. Se in occasione della colecistografia otteniamo un'ombra intensa, normalmente piena della vescica biliare e nell'ammalato si manifestava un dolore molto forte, crampiforme, localizzato al di sotto dell'arcata costale di destra, questo reperto radiologico non esclude che nell'ammalato ci sia stato un attacco da vescica biliare. In connessione alle affezioni infiammatorie acute o croniche decorse sul territorio della vena porta, microorganismi arrivano nel fegato, che vengono poi eliminati colla bile. Questa batteriocolia non di rado provoca una colecistite senza calcolo. Prendendo in considerazione che l'infezione avviene ordinariamente dall'intestino, si manifestano delle coli-colecistiti, ugualmente come le coli-pieliti. Come non ogni colica del bacinetto viene provocata da un calcolo, vi sono pure delle coliche della vescica biliare senza calcolo, queste poi possono imitare perfettamente un attacco da calcolo e se in tale ammalato la colecistografia oltre al normale riempimento e svuotamento della vescica biliare non dimostra un'ombra di calcolo dobbiamo pensare a questa possibilità. L'esame funzionale delle vie biliari può rendere ottimi servigi per verificare o eliminare tale probabilità. Se in questi casi la bile svuotatasi attraverso la sonda è torbida e contiene numerosi leucociti e germi patogeni allora appena si potrà dubitare, che nell'ammalato esista una colecistite non calcolosa, come abbiamo precedentemente descritta. Quegli ammalati in cui l'intervento dimostrò la presenza di una colecistite non calcolosa, quasi senza eccezione furono operati colla diagnosi di calcolosi biliare, il che significa, che fin'ora non abbiamo avuto fra le mani un tale procedimento diagnostico, mediante il quale di una colecistite avremmo potuto dire con certezza se esisteva in realtà e di più, non fu dimostrabile che nella vescica biliare infiammata si trovassero dei concrementi. Vediamo dunque che il grande valore dell'esame funzionale delle vie biliari si trova in ciò, che mediante il suo aiuto possiamo ottenere degli schiarimenti sopra le infezioni delle vie biliari; riguardo a ciò, dati importanti possono fornirci anche gli esami citologici e batteriologici della bile. In quanto se anche non è presente una manifesta piocolia, un dato molto importante è la presenza dei leucociti nel sedimento centrifugato della bile. Il sedimento centrifugato della bile normale non contiene dei leucociti. Dal punto di vista dell'esame della bile un dato importante è pure, che la bile in condizioni normali è sterile; la presenza di agenti patogeni significa batteriocolia, la cui dimostrazione è importante dal punto di vista diagnostico; come questo reperto sia utilizzabile, sarà trattato più in avanti.

Qualche Autore attribuisce una grande importanza all'esame chimico della bile e deduce certe conclusioni dal contenuto di colesterina di esso. Molti Autori hanno

descritto, che nei casi di colelitiasi il sedimento della bile contiene dei cristalli di colesterina; noi però non possiamo confermare questa osservazione. Qualche Autore ha creduto di dimostrare l'aumento del contenuto in colesterina della bile nei casi di calcolosi biliari; altri pensarono che dall'esame della bile si può arguire la calcolosi biliare, se il contenuto di colesterina è diverso dalla bile filtrata e non filtrata. Questi Autori partivano da ciò, che nella bile del soggetto normale la colesterina si trova in soluzione, e così questa in occasione della filtrazione passa quantitativamente nel filtrato; se invece esiste la calcolosi biliare una parte della colesterina è presente nella bile allo stato precipitato; se la bile viene filtrata, nel filtrato sarà contenuta meno colesterina, che nella bile non filtrata. I nostri esami diretti a questo fine, non possiamo considerarli terminati, però già ora siamo in grado di affermare, che nel maggior numero delle bili provenienti da soggetti affetti da calcoli biliari non esiste una differenza considerevole fra il contenuto di colesterina della bile filtrata e non filtrata. Queste ricerche furono eseguite dai miei collaboratori, dai dottori E. Nagy e G. Patai.

I risultati della colecistografia sono oramai già ben noti per tutti e per questo, soltanto con poche parole vorrei ricordare questo preziosissimo metodo di indagine. È indubbio, che l'unica via corretta per l'introduzione della sostanza di contrasto è quella endovenosa. L'esame può dare i seguenti quattro risultati: fra questi il primo è rappresentato dall'ombra del calcolo, che può essere tanto positiva quanto negativa, ambedue sono certi segni per la presenza del calcolo. La seconda probabilità, che l'ombra della vescica biliare sia intensa, omogenea, certamente esclude la presenza di calcoli. La terza possibilità, che l'ombra della vescica biliare è omogenea ma pallida, significa che nell'ammalato esiste qualche affezione addominale (ad esempio tubercolosi renale, carcinoma dello stomaco, ulcera dello stomaco, ecc.), ma non significa con certezza l'affezione della vescica biliare. Infine la quarta possibilità in cui manca l'ombra, il che significa che per qualche ragione la sostanza di contrasto non è giunta nella vescica biliare, può essere dovuta: 1) la chiusura del dotto cistico; 2) la chiusura del coledoco, in questi casi non v'è circolazione biliare e per conseguenza neanche la bile di contrasto può giungere nella vescica; 3) tali gravi alterazioni anatomiche nel parenchima epatico, a causa delle quali la sostanza di contrasto non può giungere in dovuta concentrazione nelle vie biliari. Se esiste la seconda possibilità, cioè l'occlusione del coledoco, allora questo viene dimostrata dall'ittero accompagnante e dall'aumento del tasso di bilirubina nel siero di sangue. Se si ha la mancanza di ombra per una diminuita funzione del fegato, allora ciò viene dimostrato da segni evidenti, eventualmente dai metodi dell'esame funzionale del fegato. Se si può escludere la probabilità del 2° e 3° punto, il che praticamente non incontra quasi mai alcuna difficoltà, allora abbiamo ottenuto un segno prezioso dal punto di vista della calcolosi biliare. In ogni caso, in cui, in base a questo segno indiretto abbiamo ammessa l'occlusione del cistico per un calcolo, questo, in occasione dell'intervento fu sempre ritrovato nel lume del cistico.

Che i suddescritti metodi di esame debbono essere applicati assieme agli altri metodi clinici di indagine diretti alla diagnosi della calcolosi biliare, e che per il giudicare dei casi si deve tener giusto conto delle anamnesi degli ammalati, è secondo me tanto evidente, che ritengo superfluo di trattare queste particolarità.

*
* *

Ogni medico conosce il quadro classico della calcolosi biliare. Reperti operatorî casuali e autopsie dimostrarono che i calcoli biliari possono esistere in un soggetto senza dare alcun sintomo. Corrispondentemente a ciò la forma tipica della calcolosi accompagnata da coliche fu distinta dalle forme latenti; si diceva che vi sono dei portatori di calcoli che non hanno dolori e vi sono degli ammalati con calcoli, in cui si manifestano delle gravi coliche. I più sopra descritti metodi di indagine clinica resero possibile e necessario, che fra la forma clinicamente muta e quella tipica della calcolosi biliare fosse determinata una nuova forma di questo quadro clinico, che potremmo denominare calcolosi biliare atipica. La divisione in gruppo separato di questi casi è necessaria perchè questi non sono classificabili fra le calcolosi biliari asintomatiche, ma nemmeno fra i casi tipici. In questi casi riscontriamo un quadro clinico variabilissimo; in un caso vi sono dei disturbi gastrici indeterminabili, che si verificano con inappetenza, sensazioni gastriche indipendenti dalla assunzione del cibo, nel manifestarsi di dolori ottusi, brucianti, ecc. Questa forma atipica della cole-

litiasi è non di rado accompagnata da eruttazioni ostinate e tormentose, altre volte il quadro morboso viene dominato quasi del tutto da un vomito incoercibile. Questi sono gli ammalati di cui, qualche anno prima nemmeno mediante il più accurato esame clinico eravamo in grado di determinare la natura della malattia. In questi casi la negatività dei risultati degli esami obbligò l'esaminatore di ammettere nel massimo numero di essi una causa funzionale se il caso fortuito non dimostrava qualche disturbo secretorio, un po' di muco nel contenuto gastrico, o una leggera ptosi; la dimostrazione di queste alterazioni serviva piuttosto a calmare l'osservatore che a guarire l'ammalato. Questi casi vorrei definirli: *forma ventricolare (gastrica)* della calcolosi biliare.

In altri casi abbiamo il quadro classico dell'ulcera duodenale con dolori a digiuno, disturbi tardivi dopo i pasti, con valori estremi di iperacidità, con periodicità. La malattia ci appare ad ogni modo come un'ulcera, è molto sorprendente però, che un segno diretto dell'ulcera duodenale o una deformità duodenale per lo più non è dimostrabile mediante l'esame radiologico. La terapia diretta contro l'ulcera e molto spesso anche la cura collegata al rimanere in letto, giova appena, oppure per un tempo estremamente breve. Debbo mettere però in rilievo che questa seconda forma « duodenale » della calcolosi biliare atipica, mostra in qualche caso una ben manifesta deformità duodenale ai raggi, il chè ancora di più conferma l'apparenza, che i disturbi dell'ammalato sono provocati da un'ulcera duodenale. La spiegazione, perchè riscontriamo abbastanza spesso la « sindrome duodenale » nel decorso della calcolosi biliare possiamo trovarla in due circostanze, delle quali la prima è il fatto che la vescica biliare e il duodeno sono situati molto vicini uno all'altro: questa vicinanza anatomica porta con sè, che i processi infiammatorii della vescica biliare conducono alla formazione delle aderenze colla parete del duodeno. D'altra parte è noto che le affezioni infiammatorie croniche dell'appendice vermiforme, per via riflessa possono condurre a spasmi, sintomi duodenali. La stessa via riflessa può esser usufruita anche dalla calcolosi biliare e se questo è avvenuto, abbiamo dinanzi a noi la *forma duodenale* della colelitiasi.

Qualche anno prima in un mio lavoro avevo richiamato l'attenzione, al fatto, che sull'addome degli ammalati di calcolosi biliare non di rado si può trovare la cicatrice da appendicectomia. Una parte di questi ammalati, *la minore*, fu operata a causa di una grave, seria appendicite, ma nel maggior numero dei casi l'intervento non dimostrò altro che « aderenze » di poca entità; con le quali il chirurgo consola l'internista addolorato a causa della negatività del reperto operatorio. L'internista si rassegna, ma non l'ammalato, poichè i suoi disturbi si manifestano ugualmente, malgrado l'appendicectomia. Una settimana, un mese, oppure un anno dopo l'operazione si ripetono i disturbi « appendicolari »; la causa di questi in principio è misteriosa non chiarita, qualche volta si ha il sospetto di dolori da cicatrice, di suppurazione del filo, altre volte la colpa viene data alle aderenze, fino a che l'ammalato durante un attacco di dolori diventa itterico. Allora sarà appariscente, che nell'ammalato v'erano manifesti i dolori da calcolosi biliare irradiantesi nella regione ileo-cecale. In un lavoro precedente tentai di cercare una spiegazione, come possono irradiarsi i dolori da calcolosi biliare nella regione ileo-cecale e di provocare la terza forma, *la forma appendicolare*, della calcolosi biliare atipica. Da questi casi però dobbiamo differenziare quelli, in cui esiste una appendicite regolare ed in cui dalla regione infiammata dell'appendice attraverso le vie linfatiche i germi possono giungere nel fegato donde, eliminati con la bile condurre ad una colecistite e dolori della vescica biliare. Il segno comune di queste due possibilità è che in ambedue i casi si susseguono nel tempo il dolore ileo-cecale e la colica biliare. Queste due situazioni si differenziano fra di loro soltanto in ciò, che in un caso la malattia dell'appendice conduce all'infezione delle vie biliari, nel secondo invece la calcolosi biliare atipicamente manifestantesi imita la malattia dell'appendice d'altronde sana.

Una quarta forma della calcolosi biliare atipica causa dei disturbi in connessione al colon. Il quadro morboso viene caratterizzato dalla comparsa dei gonfiamenti provocati dagli spasmi del colon, questi qualche volta si manifestano sotto forma di un attacco, repentinamente vengono e repentinamente se ne vanno, altre volte sono più o meno costanti e sono accompagnati da un molto spiccato meteorismo e dall'aumento della circonferenza addominale. Qualche anno prima comunicai altrove un caso, che ebbi occasione di osservare ancora nella Clinica su di un ammalato del defunto prof. Balint. Anche in questo ammalato si manifestarono di tempo in tempo dei gonfiamenti e causa di questi in un gabinetto radiologico gli fu fatta la radiografia. La radiografia

eseguita dopo un enteroclisma del colon colla sostanza di contrasto mise in evidenza un restringimento impermeabile della flessura sinistra del colon e fu proposto l'intervento chirurgico. Quando però l'ammalato circa dieci giorni dopo fu nuovamente esaminato a scopo di controllo, il restringimento impermeabile non esisteva più, e qualche settimana dopo l'ammalato ebbe un attacco tipico di colica biliare, accompagnato da ittero. Vediamo dunque che gli spasmi del colon, che accompagnano la colelitiasi atipica qualche volta sono tanto persistenti di poter imitare il quadro di un restringimento organico. Questa forma, accompagnata da spasmi e gonfiamenti della calcolosi biliare atipica molto probabilmente si verifica per via riflessa, come ad esempio un calcolo renale può provocare degli spasmi intestinali, fino ad un vero ileo.

Infine abbiamo riscontrato una tale forma della calcolosi biliare atipica, che vorrei chiamare *forma dorsale;* in questi casi nella parte inferiore di destra del dorso di tempo in tempo, qualche volta per giorni, ma anche per settimane si manifestano dei dolori sordi, non troppo violenti, ma abbastanza persistenti, apparentemente non spiegabili. Questa dolorabilità si manifesta alquanto più sotto nella parte superiore dell'angolo renale, sicchè in qualche caso ne viene data la colpa ad una malattia renale dolorosa, spesso alla calcolosi renale.

Si potrebbe ora domandare com'è dimostrabile che i gruppi di sintomi suddescritti sono realmente le conseguenze della calcolosi biliare atipica, come si può dimostrare che i disturbi del soggetto in questione non furono provocati da una ulcera duodenale, da una appendicite cronica o da una malattia organica degli altri organi suelencati.

In ognuno di questi casi l'esame radiologico delle vie biliari dimostra la presenza di un calcolo, questo però non può essere considerato per una prova, perchè la presenza di qualche calcolo biliare latente non esclude che l'ammalato abbia un'altra malattia organica addominale, ad esempio una appendicite cronica.

L'esattezza del nostro modo di pensare relativa alla calcolosi biliare atipica, può esser dimostrata nel modo seguente:

1) I dolori di diverse localizzazioni (gastrici, duodenali, appendicolari, del colon e dorsali) accompagnanti la calcolosi biliare atipica cessano dopo l'anestesia paravertebrale del IX, X, XI segmento dorsale di destra. Ciò dimostra indubbiamente che nell'insorgere di questi dolori atipici la malattia della vescica biliare è il « primum movens », poichè per far cessare i dolori duodenali, appendicolari, ecc., sarebbe necessario l'anestesia di segmenti di differente altezza e estensione.

2) Nel corso della vita di questi ammalati, dopo la presenza per più mesi o anche per più anni della calcolosi biliare atipica in connessione ad un aumento notevole dei sintomi fin'allora esistenti si manifesta una colica biliare tipica. Questo fatto per sè stesso ugualmente non testimonia che i sintomi atipici furono provocati da una colelitiasi, poichè come vedremo in seguito, l'ulcera duodenale, l'appendicite cronica ed anche delle altre malattie addominali possono condurre alla contrazione spastica della vescica biliare (senza calcolo), alla colica biliare classica. La conferma assoluta dell'esattezza del nostro modo di pensare è data dai casi operati. Questi ci davano la prova, che in questi casi il duodeno, l'appendice e il colon sono normali dal punto di vista anatomico; d'altra parte dopo la colecistectomia i sintomi presenti, accompagnanti la calcolosi biliare atipica cessarono d'un tratto, nel massimo numero dei casi definitivamente, in casi più rari per anni. È chiaro quindi che i calcoli biliari possono causare tutt'una sorta di disturbi senza coliche e che questi disturbi possono benissimo imitare le malattie di altri organi.

Le forme suddescritte tipiche, della calcolosi biliare si manifestano qualche volta separatamente, altre volte però combinate fra di loro, così ad esempio in una nostra ammalata si manifestarono dei dolori al lato destro dell'addome, accompagnati da febbre; i dolori furono pure accompagnati da una abbastanza intensa nausea e da vomito. I disturbi dell'ammalata furono ritenuti di origine appendicolare in una nostra Università ed essa fu operata. L'appendice estirpata si dimostrò normale, però i disturbi dell'ammalata non cessarono. Il vomito divenne più tardi un sintoma dominante, i dolori intanto perdevano dalla loro intensità e l'ammalata venne alla nostra osservazione già acetonurica, causa del vomito ostinato. L'esame fisico appena dette qualche schiarimento sopra la causa dei sintomi; la colecistografia invece dimostrò la presenza di numerosi piccoli calcoli biliari. L'ammalata fu di nuovo sottoposta ad un intervento operatorio e dopo l'estirpazione della vescica biliare il vomito cessò, l'ammalata non accusò più disturbi di sorta, si ingrassò e si era rimessa completamente. Il vero giudizio di questo caso fu per noi reso possibile solo dal fatto, che già allora ricono-

scemmo quella forma del vomito ostinato, che qualche volta viene provocato da calcoli biliari; il fatto che i disturbi dell'ammalata furono ritenuti prima di origine appendicolare, ma l'appendice estirpato si mostrò normale, confermava pienamente quel nostro sospetto, indirizzato alla presenza della calcolosi biliare.

Oltre le forme suddescritte della calcolosi biliare atipica vi sono certamente altre forme di manifestazione. Così ad esempio Chiray descrive una forma a tipo di emicrania. Bergmann ne osservò una, accompagnata da vertigini e dolori anginiformi. È verosimile che nell'avvenire si conosceranno pure delle altre forme di manifestazione della calcolosi biliare atipica.

In base alle suddette osservazioni sono del parere che non sia necessaria l'analisi di ciò, che per la formulazione della semeiotica e della diagnosi è d'importanza altissima anche dal punto di vista pratico. Ciò ci rende possibile di arrivare ad una giusta diagnosi in un gran numero dei casi, rende possibile la riduzione non insignificante del numero delle neurosi gastriche e addominali e rende possibile infine di avviare bene l'ammalato anche dal punto di vista della cura. La forma atipica, asintomatica e la forma manifesta della colelitiasi sono gradazioni, che possono combinarsi fra di loro, la forma atipica, asintomatica può diventare una colelitiasi regolare e rispettivamente la calcolosi biliare tipica può diventare asintomatica o atipica. Se in qualche ammalato è presente una calcolosi biliare atipica, questa tende a divenire più facilmente asintomatica, di quello in cui già si sia manifestata la forma tipica della calcolosi biliare. Questa è la seconda circostanza per cui ritengo opportuno ed importante la determinazione della colelitiasi atipica.

La calcolosi biliare infine può manifestarsi in forma tipica. Questo quadro morboso è talmente conosciuto che le particolarità di esso non abbisognano una analisi dettagliata. In connessione a questo vorrei richiamare l'attenzione su qualche piccola osservazione, cioè che il dolore violento, manifestantesi in occasione della colica biliare, non si verifica sempre col punto di massima intensità al di sotto dell'arcata costale di destra, come lo troviamo descritto, ma sulla linea mediana dell'epigastrio, anzi qualche volta a sinistra di esso. Menziono dal punto di vista della curiosità, che in uno dei nostri casi, in cui il punto massimo del dolore si trovò al lato sinistro, la spiegazione di ciò ci venne data dalla constatazione del « situs viscerum inversus » esistente nell'ammalato. Poichè qualche anno fa descrissi questi casi, ora non voglio dilungarmi su di essi.

In quella comunicazione tentai di abbozzare quelle diverse varianti della calcolosi biliare che abbiamo conosciuto attraverso i nuovi metodi dell'indagine clinica. Non meno importanti, però, sono quei risultati di indagine che ci fanno conoscere l'altro lato della questione: *abbiamo osservato cioè una quantità cospicua di casi, che ancora uno o due anni prima avremmo ritenuto certamente per colelitiasi, ora però possiamo affermare con assoluta certezza, che tali disturbi non furono provocati da una calcolosi biliare.* L'affermazione di questa negatività, in relazione al giudizio di un caso è almeno tanto importante quanto la determinazione positiva della calcolosi biliare esistente. In questi casi si manifestarono delle coliche biliari tipiche e la violenza del dolore rese necessario l'iniezione di un calmante, le coliche furono spessissimo accompagnate da febbre, qualche volta da itterizia, l'esame radiologico della vescica biliare però mise in evidenza il riempimento e svuotamento normale di essa. Si possono classificare questi casi in due gruppi. In uno dei casi all'esame funzionale delle vie biliari si ottiene una bile torbida, contenente moltissimi leucociti, questa è *la colecistite non calcolosa,* che conoscono in prima linea i chirurghi. Questi casi furono ritenuti dai medici internisti quali coloecistiti con calcoli ed i chirurghi avevan dato la dimostrazione che vi sono delle colecistiti senza calcoli. Ora questi casi possono esser dimostrati senza la biopsia operatoria, prima che questa diventi necessaria, dal fatto, che l'attacco tipico il colecistogramma senza calcoli, la bile contenente del pus, oppure già infetta, si manifestano assieme. L'infezione delle vie biliari avviene per lo più attraverso le vie linfatiche, ordinariamente in seguito ad una qualche affezione infiammatoria addominale, a mo' delle pieliti da bacterium coli. In altri casi l'infezione ematogena conduce alla batteriocolia e alla colecistite senza calcoli.

Infine v'è un ultimo gruppo di casi, che hanno segni comuni con la colecistite non calcolosa, pure in questi casi si manifesta la colica senza calcolo; la differenziazione però viene resa necessaria dal fatto, che non esiste colecistite, piocolia e batteriocolia. Anatomicamente il dolore viene provocato dalle contrazioni spastiche della vescica biliare normale. Ho descritto il primo di questi casi 9 anni or sono quando nel corso di

una ulcera duodenale non troppo invadente e non aderente alla vicinanza osservammo tali coliche biliari regolari e richiamammo l'attenzione del chirurgo sulla possibilità che l'ammalato oltre l'ulcera, avesse pure una colecistite. Il dolore manifestantesi nell'ammalato era sotto l'arcata costale di destra, talmente violento, che non lo si poteva far cessare altrimenti, che con un'iniezione; all'intervento la vescica biliare non conteneva calcoli ed era perfettamente normale. Dopo l'operazione l'ammalato non accusò più i sintomi simili alla colica biliare. Il caso, a suo tempo fu giudicato, dicendo che pure l'ulcera duodenale è capace di provocare tali dolori violenti, tali da richiedere l'iniezione di un antidolorifico. Ora, dalla scuola di Bergmann, più esattamente dalle ricerche sugli animali di Westphal abbiamo conosciuto l'ipertonia e atonia della vescica biliare, originata da cause locali e generali; questi concetti completamente corrispondono al quadro dell'eccitamento e depressione muscolare, che fu formulato pel primo da Barsony. Questa discinesi della vescica biliare può imitare un attacco regolare di colica biliare. Alla manifestazione caratteristica del quadro clinico, non una sola volta abbiamo veduto con grande meraviglia, che la vescica biliare è normale, non contiene dei concrementi, si riempie e si svuota normalmente. Ugualmente è normale pure la bile vuotatasi attraverso la sonda duodenale. L'esame attento e accurato di questi casi dimostrò, che la discinesi della vescica biliare si origina per lo più in seguito ad una altra causa anatomica avente sede nell'addome e probabilmente per via riflessa. Fra queste cause anatomiche le più frequenti erano; l'ulcera duodenale e l'appendicite cronica; come cause efficienti più di rado si riscontravano le malattie degli organi genitali femminili. In questi casi quindi la colica biliare era la conseguenza secondaria di un'altra, forse latente malattia, quando la parete ed il contenuto della vescica biliare erano perfettamente normali. *Poichè la colica biliare si manifestò con vie biliari anatomicamente normali, per la denominazione di questo quadro clinico ritengo appropriato il termine colecistosi.* La colecistosi quindi significa, che la causa della colica biliare manifestatasi nell'ammalato, non si trova nella vescica biliare; significa, che ciò essendo la conseguenza di un'altra malattia, la causa primitiva di esso deve esser ricercata nella malattia di altri organi addominali. Riguardo a ciò che la eccitabilità patologica del sistema nervoso vegetativo basta per sè stessa alla provocazione di tali discinesi, come lo pensano Bergmann e Westphal, abbiamo ancora pochi dati. Per illustrare tali colecistosi serva l'esempio seguente:

Circa due anni e mezzo prima mi venne a trovare un infermo di 40 anni circa e mi raccontò come segue: la sua malattia era incominciata otto anni prima con febbre e ittero, fu malato da tre giorni, senza avere però nessun dolore. Quattro anni dopo si manifestò un ittero, senza dolore e febbre e durò circa per due settimane, epoca in cui insorsero dei dolori sordi nella linea mediana dell'epigastrio e del lato destro, i dolori si irradiarono sul lato destro del dorso, cessarono dopo ingestione dei cibi, si manifestarono di nuovo 3-4 ore dopo il pasto. Questi disturbi si manifestarono con intensità variabile, periodicamente; in autunno si sentì meglio, in primavera peggiorò. Quando venne in primavera del 1926, i suoi dolori furono accompagnati qualche volta da brivido e da temperature subfebbrili. Non fece mai delle iniezioni per mitigare i dolori. All'esame fisico dell'ammalato non era palpabile nessuna resistenza patologica. Sopra l'addome si potette determinare tre punti di aumentata sensibilità, fra i quali l'uno era sulla linea mediana dell'epigastrio, il secondo al di sotto dell'arcata costale di destra, il terzo poi nella regione ileo-cecale. Considerando che l'ammalato nella sua anamnesi rese conto della ripetuta manifestazione di ittero, dovevasi ritenere possibile, che la causa dei suoi disturbi fosse una calcolosi biliare. A questo si aggiunge pure che l'ammalato presentò un reperto di colecistografia in cui l'esaminatore esprimeva il sospetto della esistenza di un calcolo solitario. Dalla sensibilità aumentata nella regione ileo-cecale pensai che si trattasse di una irradiazione appendicolare della colelitiasi.

In base a tali dati di esame e dell'anamnesi credetti che l'ammalato avesse una calcolosi biliare e gli prescrissi la cura corrispondente a tale forma morbosa. Quando l'ammalato ritornò nel febbraio del 1927, raccontò che durante l'anno decorso più volte ebbe febbre, preceduta da brividi, durante le ultime settimane la febbre aumentò a 38°-39°; sotto l'arcata costale di destra si manifestarono dei dolori assai violenti, ma non simili a coliche, che s'irradiarono nella spalla destra. A causa dell'aumento dei suoi dolori e del divenir costante dei suoi disturbi i medici curanti proposero l'estirpazione della vescica biliare. L'ammalato venne da me nei primi di febbraio, appunto per determinare la necessità dell'intervento chirurgico. L'esame fisico, in pieno accordo col precedente, mise in evidenza i medesimi punti di sensibilità aumentata, al riguardo

però dell'indicazione all'operazione ripetemmo la colecistografia per la quale l'introduzione della sostanza di contrasto, questa volta fu praticata per via endovenosa. Questa con assoluta certezza dimostrò che l'ombra della vescica biliare è omogenea, in essa non v'era nessuna ombra di calcolo, o segno che lo sospettasse, l'ombra della vescica biliare era interessante soltanto perchè su di essa era visibile un piccolo diverticolo. Questo diverticolo in altra proiezione giunse nell'ombra della vescica e da ciò si originò il sospetto del calcolo nel caso della colecistografia perorale. L'esame radiologico del cieco eseguito nel medesimo tempo, dimostrò che il margine infero-mediale dell'ombra del cieco molto vivamente era sensibile alla pressione. Quest'ultimo reperto, come anche il fatto che nella vescica biliare non era riscontrabile nessun calcolo, mi indussero a proporre all'ammalato una appendicectomia. Sebbene la presenza di appendicite pareva indubbia, pregai il chirurgo prof. Hultl, di voler convincersi nel corso dell'operazione, se la vescica biliare non contenesse qualche concremento, che noi non eravamo stati capaci a dimostrare. L'operazione mise in evidenza a carico dell'appendice delle alterazioni infiammatorie molto estese, sulla vescica biliare era palpabile il diverticolo, riscontrato all'esame radiologico, ma nella vescica non furono dimostrabili nessune tracce di qualche reazione infiammatoria, neppure la presenza in essa di alcun concremento. Per questo l'intervento si ridusse all'estirpazione dell'appendice infiammata. Dall'epoca dell'operazione passarono molti mesi, l'ammalato completamente libero dei suoi disturbi, è costantemente afebbrile e non accusa alcun dolore addominale. È indubbia, che in questo caso la radice dei disturbi esistenti nell'ammalato era la malattia dell'appendice. La colecistosi provocata dall'appendicite, cessò subito, appena fu estirpata l'appendice in istato patologico.

Sarebbe senza dubbio molto attraente citare ancora degli esempi per chiarire quel quadro multiforme, che può presentare la colecistosi. Con la descrizione più particolareggiata di questo solo caso dimostra che le coliche biliari senza base anatomica hanno bisogno di un giudizio molto ben fondato.

In questo luogo voglio menzionare, che il raggruppamento delle malattie della vescica biliare sotto un nome comune — colecistopatie — come fece qualche tempo fa il Bergmann, non può essere giustificato. Bergmann con questo nome comune designa quei sintomi, che vengono provocati sia dal calcolo biliare, dall'infiammazione, che dalla discinesi. La semiotica clinica è l'anatomia patologica applicata al letto dell'ammalato, il suo scopo è di riconoscere ed esprimere colla nostra diagnosi possibilmente in modo fedele la situazione anatomica. La designazione « colecistopatie » non mette in rilievo affatto che i disturbi vengono provocati da un calcolo o dall'infiammazione, che esiste un'alterazione anatomica, al di sotto dei sintomi « colecistopatici ». Questa designazione è tanto ingiusta, come se qualcuno volesse raggruppare le alterazioni di origine neoplastica, infiammatoria e spastica del colon, sotto un nome comune « colopatie »; soltanto perchè nella presenza di tumore v'è pure dell'infiammazione e spasmo, e poichè l'infiammazione viene molto frequentemente accompagnato dallo spasmo. Il procedimento giusto è di chiamare dimostrabile la presenza del calcolo; ove questo non è dimostrabile, ma l'infiammazione ha sede nella vescica biliare parliamo di colecistite non calcolosa e dove infine è presente la tipica colica biliare senza calcolo e senza infiammazione, la negatività del reperto anatomico trova la miglior espressione nel termine « colecistosi ». Già gli antichi sapevano che dei dolori imitanti le coliche biliari, possono manifestarsi senza la presenza di calcoli, ciò trovai descritto in un libro di medicina del 1860 sotto il nome di « neuralgia epatica ».

*
* *

Passerò ora a trattare l'ultima parte del presente lavoro, cioè la terapia della calcolosi biliare. La colelitiasi è guaribile nel massimo numero dei casi. Per la sua guarigione disponiamo dei mezzi medici e dei mezzi chirurgici.

I mezzi del trattamento medico possono essere riassunti in due punti, il primo è rappresentato dal trattamento duodenale, l'altro è la così detta cura alla Naunyn. Il trattamento duodenale consta nell'introdurre dopo una adeguata preparazione attraverso la sonda duodenale una maggiore quantità di olio, di solfato di magnesio o di peptone e questo procedimento viene spesso collegato al così detto drenaggio del duodeno. Quest'ultimo procedimento viene applicato in specie in quei casi, in cui esiste batteriocolia. La sonda in tali casi viene lasciata *in situ* per più ore o per più giorni. Mentre l'introduzione di olio, solfato di magnesia e peptone viene fatta circa da 7-8 anni, il

drenaggio duodenale viene applicato regolarmente da un paio d'anni soltanto. L'azione della cura alla Naunyn viene attribuita all'applicazione interna ed esterna di calore ed all'azione lassativa delle acque alcaline adoperate per la cura. Nessuno di questi procedimenti terapeutici ha o può avere lo scopo della rimozione del calcolo. I calcoli biliari, se non danno alcun sintomo, sono contenuti in vescica biliare normale, i sintomi clinici vengono riscontrati nel caso in cui la vescica biliare diventa sede di una infiammazione, che può verificarsi tanto in presenza di formazioni calcolose, quanto in assenza loro. Lo scopo della terapia medica è quindi la guarigione dell'infiammazione, portando così i casi tipici ed atipici in istato asintomatico. Ugualmente come nella terapia della cistite e pielite una grande importanza ha l'irrigazione con grande quantità di liquidi delle vie urinarie, che viene praticata sotto forma della così detta « Wasserstoss ».

Allo stesso modo grande importanza acquista dal punto di vista dell'irrigazione delle vie biliari quel gran flusso di bile che viene provocato con il trattamento duodenale, e che può esser chiamato, una « Gallenstoss ».

La cura alla Naunyn, ha importanza in prima linea come un mezzo che collegato alla molto duratura applicazione interna ed esterna di calore, provoca una iperemia che benevolmente influenza le alterazioni infiammatorie, e poichè oltre a ciò le acque adoperate per questo scopo hanno pure un'azione purgativa, è vantaggiosa, poichè una parte degli ammalati di calcolosi biliare è più o meno stitica. Da queste riflessioni si deduce che la riuscita della cura non dipende dal fatto che questo fu eseguito a Carlsbad o con le acque di Carlsbad. Noi ordinariamente eseguiamo la cura con acqua di Mira (contenente sale di Glauber) diluita quattro volte. Il fatto che la cura compiuta a Carlsbad o in qualche altro luogo di cura, in qualche caso riesce più attiva della cura eseguita a casa propria, trova la sua spiegazione in ciò, che il malato non si trattiene a casa propria, è lontano dalla propria professione, vive interamente della sua cura e che in questi luoghi, molto frequentemente, più esattamente si mantiene alle prescrizioni dietetiche, che a casa propria. L'importante quindi non è che il malato eseguisca la cura a Carlsbad, ma, che non la faccia a casa propria.

Prima di addentrarmi nel trattare le indicazioni dell'intervento chirurgico, mi sia permesso di accennare a qualche punto del trattamento dietetico e medicamentoso. La dieta viene stabilita d'ordinario a seconda le relazioni secretorie del caso in questione, aggiungendo, che non posso nè comprendere nè approvare la solita restrizione dell'introduzione dei grassi. Appunto la colecistografia aveva dimostrato, che il grasso è il più attivo colagogo, l'azione di questa viene aumentata al massimo colla cura dell'olio, anzi lo aiutiamo con il solfato di magnesio o col peptone. In questo modo non posso comprendere che d'una parte mediante il trattamento duodenale aumentiamo la corrente della bile; d'altra parte lo diminuiamo vietando l'introduzione dei grassi. Una ragione della restrizione dell'introduzione dei grassi è data nelle calcolosi biliare soltanto nel caso, in cui sia presente l'ittero, ma neanche in questo caso perchè, l'introduzione di esso sia tanto nocivo ma piuttosto per il fatto, che in caso della completa chiusura del coledoco, quasi il 90 % dei grassi lascia inalterato l'organismo. Quelle riflessioni teoriche, in base alle quali fu proposta la restrizione della quantità di colesterina contenuta nei cibi (Chauffard) non sono giuste: non abbiamo ottenuto alcun risultato favorevole dalle diete preparate in questo senso.

Nella cura della calcolosi biliare anche il trattamento medicamentoso ha una certa importanza. Faccio uso di questa espressione, perchè il numero dei medicamenti proposti e messi in commercio a questo scopo, testimonia piuttosto il grande sviluppo e l'abilità dell'arte farmaceutica, che le favorevoli azioni dei medicamenti. Di ognuno di questi medicamenti (chologen, agobilina, bilagit, cholactolo ecc.) il prospetto accluso afferma tante buone qualità, che dobbiamo meravigliarci degli scarsi risultati che riscontriamo in realtà applicando i medesimi. L'azione favorevole qualche volta riscontrata di questi medicamenti si collega al fatto che la massima parte di essi contiene una quantità più o meno grande di purgante; il regolamento della funzione intestinale rallentata, che accompagna la calcolosi biliare, influenza indubbiamente con vantaggio i sintomi della malattia, poichè appunto riguardo a questa malattia affermavano gli antichi: « qui bene purgat, bene curat ». Se questi medicamenti vengono adoperati, consapevolmente, come purgativi, non si può dire niente contro la loro applicazione, ma non dobbiamo veder in essi dei mezzi capaci di aumentare la pressione della corrente biliare, oppure disinfettare le vie biliari. Dal punto di vista della disinfezione delle vie biliari molto estesamente viene usata l'iniezione endovenosa di urotropina.

Com'è ben noto l'azione disinfettante dell'urotropina è insita nella sua proprietà di scindere da esso aldeide formica in ambiente acido; la scissione dell'aldeide formica avviene in un ambiente fortemente acido, soltanto allora, quando ad esempio si tratta della disinfezione di un territorio urologico, per assicurare l'azione dell'urotropina, si eseguisce l'intensa acidificazione dell'urina, sia per via dietetica, sia per via medicamentosa. Al contrario di ciò la bile è uno dei liquidi più alcalini dell'organismo, la quale non è acidificabile nè per via alimentare, nè per mezzo di medicamenti. In questo modo non si può aspettare, che in essa avvenga la scissione dell'aldeide formica. Di questo fatto ci siamo convinti per via sperimentale. Dopo aver introdotto una sonda duodenale, abbiamo iniettato dell'urotropina per via endovenosa ed esaminavamo se la bile vuotatasi dopo l'iniezione contenesse dell'urotropina o dell'aldeide formica. Quest'ultima non fu mai dimostrabile nella bile, l'urotropina poi soltanto in quantità minime.

Un altro medicamento, che viene adoperato per la disinfezione delle vie biliari in parte da solo, in parte combinato con dell'urotropina, è rappresentato dal salicilato, dalla così detta cilotropina, che è la combinazione dell'urotropina con del salicilato. Parimenti all'esperimento suddescritto, invece dell'urotropina abbiamo somministrato dal salicilato per via endovenosa. Nelle urine il salicilato era presente in quantità notevole, mentre nessuna traccia fu contenuta nella bile duodenale. Citai questi esempi, appunto per la dimostrazione, che vi sono dei procedimenti curativi diffusi, nella cui azione si confida, che vengono impiegati senza critica, ma la cui efficacia è oltremodo dubbiosa. Il fatto che in qualche caso dopo l'applicazione di questi preparati otteniamo un risultato favorevole, possiamo spiegarlo così; di aver compiuto anche involontariamente una terapia proteinica coll'introduzione endovenosa di questi medicamenti. Non v'è dubbio che l'atophan si elimina attraverso le vie biliari e la sua azione antiflogistica in qualche caso influenza vantaggiosamente la malattia. Parimenti di buon efficacia è la miscela di atophan più acido colico proposto da Schaffler. L'atophanyl contiene dell'atophan e del salicilato il fatto che il componente salicilico non ha nessun significato, si spiega da quanto ne abbiamo accennato più sopra.

Per un preparato serio riteniamo la *decolina* che è la soluzione al 20 % di acido diidrocolico sodico il quale venendo eliminato attraverso il fegato, rispettivamente le vie biliari, esplica un'azione coloretica e noi abbiamo riscontrato dei buoni risultati dopo la sua applicazione. Debbo menzionare ancora il coleval, che fu proposto dapprima da Singer. Questo preparato è la combinazione di argento colloidale e di acido colico, nel senso che il colloide proteggente dell'argento colloidale è rappresentato dal sale dell'acido colico. Se questa combinazione giunge nella corrente circolatoria, la parte rappresentata da acido colico realmente viene eliminata attraverso il fegato, rispettivamente per le vie biliari, la parte di argento colloidale poi, com'è noto, viene trattenuta dall'apparato reticolo endoteliale e non viene eliminato attraverso le vie biliari. Vediamo dunque, che una parte dei preparati fin'ora elencati non viene eliminata attraverso le vie biliari e perciò resta inattiva, l'altra parte, benchè traversi l'organismo non esplica un'azione disinfettante. A causa di ciò pareva necessario di trovare una sostanza, di cui sapessimo che veniva eliminata attraverso le vie biliari e aveva delle azioni coleretiche e che oltre a tutto fosse capace di svolgere un'azione disinfettante. Crediamo di aver trovato tale sostanza nell'argento acidotaurocolico, che fu preparato per la nostra domanda dalla fabbrica Riedel di Berlino. È noto che le combinazioni acidotaurocoliche somministrate per via endovenosa nell'eliminarsi prendono la via del fegato; non di meno sappiamo che i sali di acidi biliari hanno un'azione coleratica, l'argento contenuto in esso è presente non come una miscela, ma come una combinazione chimica e da parte nostra riteniamo possibile che l'applicazione di questa sostanza risolve la questione della disinfezione delle vie biliari. Le nostre ricerche riguardanti detta questione sono ancora in corso, non sono ancora terminate, quindi non si può formare alcun giudizio definitivo su di esse.

La terapia medica ha due potenti mezzi, fra i quali il primo è il trattamento duodenale, l'altro è la cosidetta cura alla Naunyn. In prima linea applichiamo la terapia duodenale, la quale viene seguita da un periodo di osservazione di 4 settimane; se dopo di ciò, l'ammalato si sentisse bene, si prescrive per un certo periodo di tempo soltanto il trattamento dietetico, in casi contrarii applichiamo la così detta cura di Naunyn, che consta nel rimanere in letto giornalmente per 6 ore e nel bere un litro di acque alcaline. L'azione benefica di questa cura viene giudicata dopo un nuovo periodo di

osservazione di quattro settimane; inquantochè i disturbi dell'ammalato fossero ancora presenti sarà attuato il trattamento chirurgico della calcolosi biliare.

Riguardo all'indicazione per l'atto operativo, qualche Autore è dell'avviso che la diagnosi di calcolosi biliare, come quella dell'appendicite sia uguale all'indicazione per l'intervento chirurgico. Innanzitutto l'appendicectomia e la colecistectomia non sono paragonabili fra di loro dal punto di vista della gravità dell'intervento, d'altra parte non disponiamo delle cure per la terapia dell'appendicite, inoltre come vedemmo nella terapia della calcolosi biliare abbiamo a disposizione diversi procedimenti conservativi di cura e infine se in qualche ammalato fu eseguita l'appendicectomia, possiamo assicurarlo che non avrà più appendicite, ma se si eseguisce una colecistectomia non possiamo promettere che non avrà più attacchi dolorosi o in generale disturbi addominali dopo l'intervento. Data questa situazione delle cose, mi sembra che la via da scegliere sia quella di eseguire in ammalati di calcolasi biliare entro un possibilmente breve periodo di tempo quei procedimenti terapeutici conservativi, da cui abbiamo ottenuto dei buoni risultati; se questi saranno efficaci, il malato non dovrà essere operato, se invece non avessero giovati all'ammalato, l'intervento non si farà ancora troppo tardi. Indubbiamente è molto vantaggioso far operare un ammalato in periodo molto avanzato, ma non di meno è svantaggioso farlo troppo precocemente; se qualcuno propende per l'intervento precoce, molto spesso espone molti ammalati ad un grave rischio, mentre potrebbero esser stati curati con mezzi medici appropriati. Se qualcuno fa operare tardi, ciò è indubbiamente un errore, ma non si può approvare l'intervento troppo precoce. L'ammalato deve esser operato *in epoca giusta* cioè quando abbiamo constatato, che la di lui malattia non può esser guarita con mezzi medici. Il fatto che oltre a ciò ogni empiema, ogni sospetto di perforazione, ogni calcolosi biliare, che viene accompagnato da ittero per più di quattro settimane rende necessario assolutamente il trattamento chirurgico, è tanto indiscutibile, che in quel riguardo non possono esservi più dubbî.

La causa della formazione dei calcoli biliari non è conosciuta ancora in ogni particolare suo. Si può affermare però soltanto, che la formazione di calcoli biliari non è la conseguenza di una malattia locale della vescica biliare; se dunque in qualche caso si eseguisce l'estirpazione della vescica biliare, questo non attacca in ogni caso la radice della malattia molto spesso o soltanto una conseguenza di essa, che si manifestò nella formazione di calcoli biliari. Tale è la spiegazione del fatto, che malgrado la colecistectomia in una parte degli ammalati dopo un breve o lungo periodo di tempo si manifestano di nuovo dei disturbi. Questi casi, specialmente dopo l'allargamento delle indicazioni operatorie, non appartengono alle rarità. I disturbi, come pure la calcolosi biliare, possono esser divisi in due gruppi: 1) malati che accusano un dolore acuto, forte a mo' di una colica, al disotto dell'arcata costale di destra, nel 2) appartengono quelli infermi, in cui si manifesta una delle forme della colelitiasi atipica. La causa di questi sintomi viene attribuita alle aderenze; questo modo di pensare non è giusto, perchè se qualcuno fu operato oggi, la possibilità all'operazione viene data dalla formazione delle aderenze, se queste non fossero, nessuno potrebbe esser operato. Poi anche in un infermo i disturbi sia tipici che atipici si manifestano uno o due anni dopo l'intervento, non si può ammettere ragionevolmente che i disturbi vengano provocati da quelle aderenze che vi erano già una settimana o un mese dopo l'operazione. Dobbiamo dunque cercare delle altre cause per la spiegazione di questi disturbi postoperatorii. In una parte dei casi si formano dei nuovi calcoli. In un altro gruppo dei casi il substrato è rappresentato dall'infezione rimasta nelle vie biliari dopo l'intervento e infine la causa del dolore può risiedere nella discinesi delle rimanenti vie biliari estraepatiche. La determinazione di quale esista di queste tre cause, è qualche volta molto difficile e per questo proporrei di chiamare questi casi a causa della mancanza dell'esatta conoscenza di cause provocanti: *colangiopatie postoperatorie*. La terapia di queste colangiopatie postoperatorie si fa secondo gli stessi principî, che furono applicati nella cura della calcolosi biliare. Questi metodi furono descritti più sopra e vorrei soltanto completarli con un altro metodo. Ebbi cioè dei casi, in cui nell'esaminare i dolori postoperatorî abbiamo fatto delle iniezioni paravertebrali. Questo procedimento, fatto a scopo diagnostico, qualche volta aveva condotto a dei risultati terapeutici: dopo l'anestesia dei segmenti appartenenti alla vescica biliare i dolori scomparivano. È probabile, che questo procedimento sia efficace specialmente in quei casi in cui i dolori vengono provocati dalla discinesi delle vie biliari. Quando la causa dei disturbi è rappresentata dall'infezione delle vie biliari, l'applicazione dell'agente dell'infezione sotto forma di vaccino può

condurre a dei buoni risultati, ugualmente come ad esempio nella cura delle pieliti da coli il trattamento con vaccino è efficacissimo.

Mi sia permesso ora di trattare i risultati terapeutici Quando tento di abbozzare i risultati della terapia sono pienamente consapevole di quegli errori che sono compresi in tutte le relazioni statistiche. Se volessimo riguardare in un gruppo i nostri casi degli ultimi cinque anni, allora i risultati dovrebbero esser giudicati soltanto molto difficilmente, anzi incompletamente; d'una parte perchè prima dell'applicazione regolare dei nuovi metodi di indagine soltanto i casi oggi ritenuti tipici erano dichiarati per calcolosi biliare, i casi atipici apparivano sotto altri nomi; d'altra parte perchè fra gli ammalati allora ritenuti di colelitiasi, certamente v'erano di quelli, che non avevano dei calcoli biliari. Per tutte queste cause i risultati terapeutici possono venir giudicati soltanto, se li dividiamo in due gruppi, di cui il primo comprenderà quei casi di calcolosi biliare, diagnosticati mediante i vecchi mezzi di indagine, nel secondo gruppo invece classifichiamo quelli, per la cui determinazione furono applicati regolarmente i nuovoi metodi di indagine clinica.

Se, per primo, guardiamo il primo gruppo, vediamo, che mediante la terapia conservativa soltanto molto meno della metà dei casi fu possibile rendere asintomatiche, nella maggiore metà dei casi fu necessario il trattamento chirurgico. Fra i casi operati in 14 % di essi, si manifestarono dei disturbi più o meno gravi anche dopo l'operazione. Queste colangiopatie postoperatorie in non pochi casi resero necessario un nuovo intervento, anzi abbiamo avuto un ammalato, che assieme alla colecistectomia aveva subìto tre diverse operazioni. In una parte di questi casi con i suddescritti metodi di terapia conservativa si riuscì a liberare dai disturbi gli ammalati, ma il calcolo percentuale di questi, dato il numero esiguo dei casi, sarebbe illusorio.

E se guardiamo i casi del secondo gruppo, in cui appartengono non solo le colelitiasi tipiche, ma anche quelle atipiche, vediamo, che molto meno di essi dovevan esser operati, il chè viene spiegato dal fatto, che i casi atipici si lasciano influenzare molto più sicuramente con mezzi conservativi. Mentre le calcolosi biliari considerate nell'antico senso in 63 % richiedevano l'intervento chirurgico, fra i nostri casi appartenenti al secondo gruppo, l'operazione era necessaria soltanto in 21 % dei casi.

Sono consapevole di quegli errori, che accompagnano tutte le statistiche, quindi anche questa. Un errore cardinale è quello che non si riesce a seguire la sorte di tutti gli ammalati e può darsi, che appunto quei casi, di cui non avemmo dati ulteriori, avrebbero potuto cambiare la statistica. Ciò che riguarda poi quella statistica, in cui oltre i casi tipici sono presi in considerazione pure quelli atipici, il giudizio dei risultati viene reso difficile dalla brevità del tempo; però considerando tutti questi errori, credo di non poter non accettare l'impressione che *le calcolosi biliari atipiche, apparentemente più facilmente si lascino ricondurre in uno stadio asintomatico*. Ci pare probabile che la terapia ben indirizzata di questi casi, impedisca in una parte di essi lo sviluppo del quadro morboso tipico. Le colelitiasi tipiche anche ora debbono esser operate, così frequentemente quanto prima; il numero dei casi da operare verrà ridotto presumibilmente e probabilmente dal fatto che la calcolosi biliare sarà riconosciuta già nella sua forma atipica e con una giusta terapia potremmo impedire l'evoluzione della forma tipica.

Per la terapia di alcune forme non riconosciute della colelitiasi atipica, in verità, qualche volta si potrebbe applicare quel motto di uno spiritoso pessimista: che la terapia non è altro che l'applicazione di sostanze di azione ignota, contro una causa sconosciuta. Che questo motto oggi non sia più vero, tentammo di dimostrare appunto con le suddette osservazioni.

Questo lavoro non ha lo scopo di acutizzare ancora di più le controversie fra il punto di vista del medico e del chirurgo, anzi, al contrario quello di conciliarli, chè la terapia medica e chirurgica non siano rivali uno dell'altro, ma si integrino vicendevolmente per il comune scopo, la guarigione dell'ammalato.

FINE DEL VOLUME XXXVII (*Sezione Medica*)

Roma, 1930 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**

